Aus dem Physiologischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. E. Betz

Elektroencephalogramm und Elektrokardiogramm bei Inhalation hoher CO_2-Konzentrationen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Theoretische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Ulrich Knebel
aus Heidelberg

1974

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546528_0110

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. E. Betz

Elektroencephalogramm und Elektrokardiogramm bei Inhalation hoher CO_2-Konzentrationen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Theoretische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Ulrich Knebel
aus Heidelberg

1974

Dekan: Professor Dr. W. Schlote

Berichterstatter: Professor Dr. E. Betz

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

Ich danke Herrn Professor Betz für die Überlassung des Themas und seine stetige, tatkräftige Hilfe.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Versuchsanordnung	6
2.1.	Überlebensversuche mit isoelektrischem Elektroencephalogramm	6
2.2.	Hyperkapnieversuche mit Cortexgewebsentnahme	7
2.3.	Registrierung des Elektroencephalogramms	8
2.4.	Registrierung des Elektrocardiogramms	8
3.	Versuchsergebnisse	9
3.1.	Ermittlung von Versuchsdauer und Kohlendioxidkonzentration	9
3.2.	Das Verhalten des EEG	11
3.3.	Das Verhalten des EKG	21
3.4.	Das Verhalten des Blutdrucks	22
3.5.	Energetik des Cortex während der Hyperkapnie	23
3.6.	Morphologische Veränderungen	23
4.	Diskussion	41
5.	Zusammenfassung	46
6.	Literaturverzeichnis	48

1. Einleitung

Schon kurz nach den ersten EEG-Registrierungen beschäftigten sich BREMER und THOMAS (1936) mit der Einwirkung von CO_2-Inhalationen auf das EEG. Sie fanden, daß bei mäßiger CO_2-Erhöhung leichte Anstiege der Frequenz bei encephale isolé-Präparationen an Katzen auftraten. Erhöhung der CO_2-Konzentration auf 20 % in der inspirierten Luft bewirkte eine stärkere Steigerung der EEG-Frequenzen mit Amplituden-Erniedrigung. Diese Frequenzsteigerung wurde als Resultat einer Aktivierung der Formatio reticularis angesehen (DELL und BONVALLET, 1954, 1956). GERARD, MARSHALL und SAUL (1936) schlossen aus ihren Experimenten, daß mäßige Anstiege des Kohlendioxiddrucks eine erregende Wirkung auch auf die corticalen Neurone haben. Die Anstiege der EEG-Frequenz sollen nach GIBBS, WILLIAMS und GIBBS (1940) eine Steigerung des Energieumsatzes des Gehirns zur Folge haben. Langdauernde Expositionen an erhöhte CO_2-Konzentrationen hatten, wie SCHÄFER (1949) zeigte, jedoch keine Wirkung auf den Sauerstoffverbrauch. Wurden höhere Konzentrationen als 25 % CO_2 in der Atemluft bei akuten Experimenten verabreicht, so reduzierten sich die schnellen Komponenten des EEG, bis sie schließlich ganz verschwanden. Dieser charakteristische Ablauf der Aktivität während erhöhter CO_2-Konzentration wurde bei Experimenten von KORNMÜLLER und NOELL (1944), POLLOCK (1949), POLLOCK und Mitarb. (1949), STEIN und POLLOCK (1949), GYARFAS und POLLOCK (1952), GELLHORN (1953) und WYKE (1957a, 1957b) bestätigt. Der Abfall der Amplituden des EEG während ansteigender CO_2-Konzentrationen war mit einer Verminderung der Sauerstoffutilisation des cerebralen Gewebes verbunden (GIBBS, MAXWELL und GIBBS, 1947). Die Verminderung der EEG-Amplituden wurden schon beobachtet, wenn die CO_2-Konzentration im inspirierten Gas (Sauerstoff) etwa 10 % erreichte (LENNOX, GIBBS und GIBBS, 1936, 1938). In dem komplizierten Mechanismus, der zwischen Energieumsatz bzw. O_2-Verbrauch und EEG-Aktivität

besteht, haben inzwischen Untersuchungen von SCHINDLER, GÄRTNER und BETZ (1973), aus dem Physiologischen Institut Tübingen, sowie SCHINDLER (1974) einiges Licht gebracht. Es zeigte sich nämlich, daß durch die erhöhte CO_2-Konzentration eine Reihe von Enzymschritten des Abbaus von energiereichen Substanzen im Gehirngewebe blockiert wurde. Bei diesen energetischen Veränderungen ist nach den Angaben von SPECKMANN (1969) unter der Wirkung hoher CO_2-Konzentrationen damit zu rechnen, daß ein Großteil der corticalen Neurone und auch mehr als 90 % der spinalen Neurone in der Lumbalregion gehemmt werden. Diese Hemmung ist nach SPECKMANN (1969) vorwiegend durch eine Reduktion der excitatorischen postsynaptischen Potentiale (EPSP) verursacht.

Bei einer derartigen Situation ist zu erwarten, daß die Natrium- und Kaliumgehalte der Gehirnzellen unter der Einwirkung von CO_2 in hoher Konzentration in der Atemluft ebenfalls beeinflußt werden. So zeigte sich nach Untersuchungen von WOODBURY und Mitarb. (1958), daß Veränderungen der Ionenkonzentrationen des Natriums und des Kaliums eine der Ursachen von Konvulsionen sind, die auftreten, wenn die hohe CO_2-Konzentration auf Normwerte reduziert wurde. SCHINDLER, BETZ, PFEIFFER und STROHM (1971/72) konnten eine Erhöhung der Kaliumionenkonzentration nachweisen. Für Na^+ ergab sich jedoch keine signifikante Änderung.

Die Erhöhung der CO_2-Konzentration verursacht immer einen Abfall des Gewebs-pH und des pH-Wertes im Blut. Es zeigte sich nun bei CO_2-Erhöhung eine ganz ähnliche Auswirkung auf die EEG-Aktivität, soweit es die Amplitude und Frequenz betrifft, wie bei direkter Verminderung des Gewebs-pH durch elektrische Gewebsstimulation und damit Milchsäureanhäufung. Die pH-Änderungen im Blut sind allerdings nicht gleichlaufend mit den pH-Änderungen im cerebralen Gewebe (LEUSEN, 1965; BETZ und

HEUSER, 1967; KJÄLLQUIST und Mitarb., 1969a, 1969b). Daher ist es nicht verwunderlich, daß die Gleichspannungen des Cortex während chemisch induzierter Acidose durch intravenös infundierte HCl oder bei respiratorischer Acidose verschiedenartig waren (TSCHIRGI und TAYLOR, 1958; SPECKMANN und CASPERS, 1963). Das zeigt, wie von BETZ und HEUSER (1967) ausführlich beschrieben, daß man nicht ohne weiteres die Blut-pH-Werte mit den Veränderungen der Aktivität korrelieren kann, denn Blut-pH und extravasales (Liquor) pH verlaufen bisweilen entgegengerichtet.

Die bisher beschriebenen Befunde über CO_2-Inhalationen sind jedoch nicht völlig unwidersprochen geblieben. Bei Experimenten von GYARFAS und POLLOCK (1952), sowie von GELLHORN (1953), SCHÄFER (1958), WYKE (1963) wird beschrieben, daß die Desynchronisation des EEG bei Inhalation von 10 % CO_2 nicht selten von kurzen Ausbrüchen von Aktivität und kurzen Perioden von elektrischem Stillstand begleitet ist. Wenn die CO_2-Konzentration über 30 % ansteigt und die schnellen EEG-Wellen allmählich durch langsame Wellen ersetzt werden, steigen die Amplituden nach MORRICE (1956) an und die Frequenzen liegen bei etwa 3 Wellen/s.

Diese Übergangsphasen sollen in den im Folgenden beschriebenen Experimenten nicht im einzelnen betrachtet werden. Es wurde bei den hier dargestellten Experimenten vielmehr versucht, eine längere Zeit das EEG vollständig zu blokkieren und nach der isoelektrischen Stille durch normale Beatmung der Tiere das EEG wieder hervorzurufen. Hierbei stellte sich die Frage, wie die Frequenzverschiebung bei Wiedereinsetzen des EEG beschaffen war , ob die Versuchstiere nach längerem EEG-Stillstand wesentliche Verhaltensstörungen zeigten und wie die Beziehung der EEG-Veränderungen zu Veränderungen anderer elektrischer Abläufe waren.

Deshalb wurde in allen im Folgenden beschriebenen Versuchen neben dem EEG auch das EKG registriert. Schon ITAMI (1912) beobachtete bei Gaben von hohen CO_2-Konzentrationen in der Atemluft Herz-Irregularitäten, besonders in der posthyperkapnischen Phase. Genauere Untersuchungen über die möglich anwendbare CO_2-Konzentration und die daraus folgenden Veränderungen beim Hund berichteten später BROWN und MILLER (1952). Sie fanden bei langsamem Anstieg der CO_2-Konzentration von 1 %/min bei 60 % CO_2 eine Atemlähmung. Wenn künstlich beatmet wurde, erfolgte ein Herzstillstand bei 85 % CO_2 oder mehr. Eine deutliche Senkung der Herzfrequenz während der Hyperkapnie wurde ebenfalls beobachtet. Das Blut-pH fiel von 7,39 auf 6,43 bei etwa 70 % CO_2 in der Atemluft. Ähnliche Werte fanden MILLER, BUCKLEY, BROWN, VAN BERGEN und VARCO (1952). Der Blutdruck sank bei den Versuchen der obigen Autoren bei Versuchsbeginn, stieg jedoch sofort wieder auf Normalwerte an und begann erst bei Werten über 70 % CO_2 in der Atemluft wieder abzufallen. Bei Tieren, denen die Nebennieren entfernt worden waren, trat bereits eine Kollapsneigung bei 30 % CO_2 auf, was als Anhaltspunkt dafür angesehen wurde, daß zur Aufrechterhaltung des Blutdrucks ein intaktes Nebennierensystem vorhanden sein muß. Dieselben Autoren beschäftigten sich auch mit den elektrocardiographischen Bildern, die sich nach einem rapiden Fall der alveolaren CO_2-Konzentration nach Beendigung eines Hyperkapnie-Versuches ergaben. Es wurden Herz-Arrhythmien, die zumeist letal verliefen, beschrieben. MILLER et al. (1952) stellten Beziehungen zwischen ventrikulärer Fibrillation während und nach Hyperkapnie und der Serum-Kaliumkonzentration fest. Es wurden bei mittleren CO_2-Konzentrationen ein Anwachsen von Serum-Kalium während und nochmals nach CO_2-Atmung beobachtet und zwar auf Werte, die sich von denen der Hypoxie, die bei den Hyperkapnie-Versuchen immer wieder vermutet werden, stark unterschieden. Auch eine durch Kalium-Injektion verursachte Hyperkaliämie erhöhte sich durch CO_2-Beatmung

weiter. In einer Arbeit von BROWN (1955) wurden die Ergebnisse bestätigt. Ein Herzstillstand nach 30 Minuten dauernder Applikation von hochprozentigem CO_2 erfolgte dann, wenn vorher durch Injektion von subletalen Dosen der Serum-Kaliumspiegel erhöht wurde, sodaß er einem Wert entsprach, der bei Kontroll-Tieren erst nach 4 Stunden CO_2-Beatmung erreicht wurde. HEATH und BROWN (1956) wiesen an denervierten Hunden nach, daß die EKG-Veränderungen und der verminderte Blutauswurf des Herzens kein Ergebnis eines nervalen Reflexes ist, sondern durch direkte Wirkung am Herzmuskel erfolgt. TRETHEWIE und Mitarb. (1955) zeichneten ein EKG bei Hyperkapnie am isolierten Herzen auf. Sie beobachteten eine allgemeine Erniedrigung des Herzmuskelmembran-Potentials durch CO_2, gleichzeitig wurde eine Anhebung der T-Welle (bei Hypoxie eine Abflachung) bemerkt. Von YOUNG, SEALY und HARRIS (1954) wurden die Beobachtungen über die Elektrolyt-Verschiebungen bestätigt.

EKG und EEG gemeinsam betrachtet hatten erstmals CLOWES, KRETCHMER, McBURNEY und SIMONE (1953). Neben Tierversuchen berichten sie auch über Erfahrungen während Operationen an Menschen. Es wurden mittlere Konzentrationen von ungefähr 30 % CO_2 bei schon bestehender Äther-Narkose angewandt und dabei eine wesentliche Verlangsamung und Verminderung der elektrischen Hirn-Aktivität bei nur ganz geringer Veränderung des EKG mit leichter Depression der P- und T-Welle beobachtet.

Bei den im Folgenden mitgeteilten eigenen Ergebnissen wurde besonderer Wert darauf gelegt, die unterschiedlichen Reaktionen des EKG und des EEG, besonders bei höheren und höchsten Konzentrationen von CO_2 in der Atemluft näher aufzuzeigen.

2. Versuchsanordnung

Es wurden prinzipiell zwei Arten von Experimenten durchgeführt:

2.1. Überlebensversuche mit isoelektrischem Elektroencephalogramm

Bei 7 Katzen beiderlei Geschlechts und durchschnittlich 3,2 kg Körpergewicht wurden Überlebensversuche mit isoelektrischem Elektroencephalogramm vorgenommen. Nach Injektion von 25 mg/kg Pentobarbitalnatrium (Nembutal, Hersteller: Fa. Abott GmbH., Frankfurt/M.) intraperitoneal erreichten die Tiere ein beim Menschen vergleichbares Narkosestadium III/3. Die Katzen wurden dann mittels eines PVC-Schlauches intubiert und konnten so mit einer Starling-Pumpe beatmet werden. Vor Anschluß an die Atempumpe wurden die Tiere in einem Sterotraktor, der einen Zugang zur Intubationseinrichtung freiließ, fixiert. Zur Ableitung des Elektrokardiogramms wurden an den vier Extremitäten Nadelelektroden eingestochen, gleichzeitig in den Schädelknochen oberflächlich eine Reihe von Nadeln so implantiert, daß EEG-Elektroden anschließbar waren, bei denen die Ableitungen in der Regel bipolar frontooccipital erfolgten. Die neutrale Elektrode der EEG-Ableitung befand sich jeweils in der Mitte zwischen den beiden differenten Elektroden. Die Registrierung des EKG und des EEG erfolgte auf einem Multiskriptor 9400 THS/T der Fa. Hellige, Freiburg, wobei zur EEG-Registrierung geeignete /uVolt AC-Verstärker vorgeschaltet waren. Die unterschiedlichen Gasgemische zur Beatmung der Versuchstiere wurden mittels einer Gasmischanlage aus Sauerstoff und Kohlendioxid hergestellt. Die Sauerstoffkonzentration wurde fortlaufend mit dem Oxytest der Fa. Hartmann & Braun, Frankfurt/M. registriert. Da nur zwei Gase gemischt wurden, war jeweils der Rest des Gasgemisches CO_2.

2.2. Hyperkapnieversuche mit Cortexgewebsentnahme

Bei einer zweiten Serie von 12 Katzen wurde der Schädel während der Narkose eröffnet und nach unterschiedlich langer Beatmung mit CO_2-Sauerstoffgemischen Gehirngewebe entnommen. Die Gehirngewebe wurden von SCHINDLER (Physiologisches Institut Tübingen, Dissertationsschrift) auf ihre Gehalte an energiereichen Substraten untersucht. In derartigen Fällen erfolgte statt einer Intubation eine Tracheotomie der Tiere und außerdem wurde der arterielle Blutdruck mittels eines Katheters, der durch die Femoralarterie bis in die Bauchaorta vorgeschoben war, und einem Statham-Element (Herst.: Incorporated Statham, Puerto Rico) registriert. Zur Freilegung des Gehirns wurden die Weichteile des Schädeldachs abpräpariert und beiderseits des Sinus sagittalis ein etwa 3-4 cm langes und 3 cm breites, ovales Stück der Kalotte entfernt. Zu bestimmten Zeitpunkten des Versuchs wurde die Dura abgetragen und nach einer von SCHMAHL und Mitarb. (1965) angegebenen Methode Cortexgewebe entnommen, wobei eine in flüssigem Stickstoff vorgekühlte Saugstanze an eine Vakuumpumpe angeschlossen und auf die Großhirnrinde im Bereich des Gyrus marginalis, bzw. Gyrus suprasylvicus aufgesetzt wurde. Das angesaugte Gehirngewebe wurde mit einem Skalpell abgetrennt und sofort mitsamt der Saugstanze in flüssigen Stickstoff getaucht. Die weitere Behandlung des Gewebsstückes ist bei SCHMAHL und Mitarb. (1965), wie bei SCHINDLER (1974) beschrieben. Bei 5 der untersuchten Tiere wurde etwas Gehirngewebe für die elektronenmikroskopische Untersuchung entnommen. Hierzu wurde mittels einer Rasierklinge ein etwa 4x4 mm großes Stückchen aus dem Gyrus suprasylvicus abgetragen, aufgeschnitten und sogleich in Osmiumtetroxyd fixiert. Die Weiterverarbeitung erfolgte nach einer bei SCHLOTE und Mitarb. (1970) angegebenen Technik.

2.3. Registrierung des Elektroencephalogramms

Das bipolar abgeleitete EEG, das meist frontooccipital aufgezeichnet wurde, ist in Form eines Frequenzspektrums analysiert worden. Hierzu wurden jeweils mehrfach etwa 4 Sekunden lang alle Wellenlängen ausgemessen und nach der Wellenzahl/s, sowie nach der prozentualen Häufigkeit der einzelnen Frequenzen analysiert. In der Grafik (Abb. 3) ist das arithmetische Mittel der Anzahl der Wellen/s in verschiedenen Versuchsphasen aufgezeichnet. In der Darstellung des Frequenzspektrums (s. Abb. 4) wurden jeweils zwei Frequenzen (2+3, 4+5, 14+15, 16+17 Wellen/s usw.) zu einer Gruppe zusammengefaßt. Das arithmetische Mittel wurde gebildet und die Häufigkeit als Säulen dargestellt. Die Amplituden sind hierbei nicht berücksichtigt.

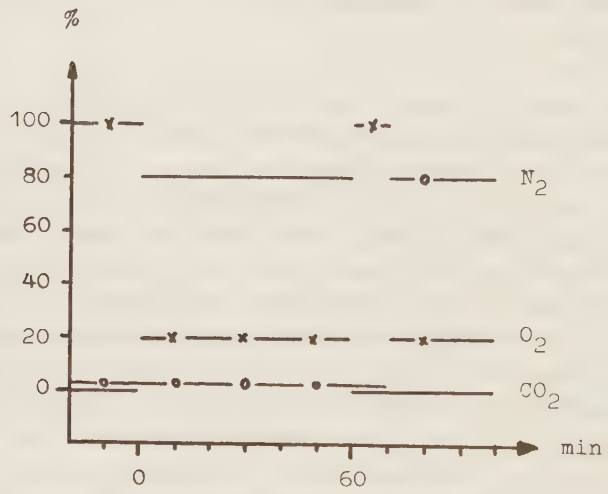
2.4. Registrierung des Elektrokardiogramms

Das Elektrokardiogramm wurde in Form der Extremitätenableitungen nach EINTHOVEN abgeleitet und nach Frequenz, Überleitungszeit, Amplitude und Dauer des Kammerkomplexes, Lage der ST-Strecke, Höhe der T-Zacke und der relativen QT-Zeit ausgewertet. Zur Bestimmung der relativen QT-Zeit wurde das Schema von HEINECKER (1970) nach LEPESCHKIN herangezogen. Das Schema nach HEINECKER wurde nach eigenen, in Vorversuchen ermittelten Meßwerten um die an Katzenherzen auftretenden höheren Frequenzwerte erweitert. Die Veränderungen der gemessenen Größen, bezogen auf die Ausgangswerte vor CO_2-Beatmung, wurden tabellarisch zusammengefaßt und mit den Werten unter und nach CO_2-Beatmung verglichen.

3. Versuchsergebnisse

3.1. Ermittlung von Versuchsdauer und Kohlendioxidkonzentration

In einer Reihe von Vorversuchen wurde zunächst bei 6 Experimenten ermittelt, daß die Versuchstiere bereits nach einer halben Minute Beatmung mit einem Gasgemisch von 60 % CO_2 und 40 % O_2 völlig relaxiert waren und die Spontanatmung einstellten. Nach einer weiteren halben Minute wurde das EEG isoelektrisch, d.h. die Amplitude sank unter 2 /uV und war nicht mehr zu registrieren. Nach durchschnittlich 10-15 Minuten traten bei vier Tieren wieder einzelne, spontane, langsame Potentialschwankungen mit einer Frequenz von 1-5 Wellen/s und einer Amplitude bis zu 10 /uV auf. Bei einem Beatmungsgemisch von 75-80 % CO_2 und 25-20 % O_2 blieb das EEG bei den restlichen 10 Katzen während des gesamten Versuches isoelektrisch (Beispiel Abb. 2). Die Vorversuche zeigten überdies, daß eine Versuchsdauer von drei Stunden von etwa der Hälfte der Katzen ohne sichtbare Schädigung während des Versuchs oder nach Wiedererwachen überstanden wurde. Eine Stunde Hyperkapnie von 80 % CO_2 wurde von allen Tieren ohne Zwischenfall ertragen, weswegen die unten beschriebenen Versuche bei einer CO_2/O_2-Beatmung von 60 Minuten durchgeführt wurden. Danach wurde auf reinen Sauerstoff umgestellt und nach weiteren 3-8 Minuten, in denen die Spontanatmung wieder einsetzte, wurde Zimmerluft gegeben (Abb. 1).



A	B	C	D	E	F

	Phase	Atmung	O_2	CO_2	N_2 %
A	Vor-	spontan	1oo	o	o
B	Übergangs-	beatmet	2o	8o	o
C	CO_2-	"	2o	8o	o
D	frühe Nach-	"	1oo	o	o
E	Übergangs-	spontan	2o	o	8o
F	späte Nach-	"	2o	o	8o

Abb. 1 Versuchsphasen und verwendete Atemgaskonzentrationen

3.2. Das Verhalten des EEG

Zuerst soll hier das Verhalten des EEG bei 7 Hyperkapnieversuchen beschrieben werden. Nach spontaner Sauerstoffatmung während etwa 15 Minuten (Vorphase A) wurde im EEG eine durchschnittliche Wellenzahl von 18,7 Wellen/s gemessen (Tab. 1a, b; Abb. 3). Die prozentuale Frequenzverteilung, bezogen auf die Gesamtwellenzahl, ist ersichtlich aus Tab. 1a, b; 2a, b; 3a, b; Abb. 4. Während der einstündigen Beatmung mit 75-80 % CO_2 (Phase C) und 25-20 % O_2 war das EEG isoelektrisch (keine Wellen). 3-8 Minuten nach Umstellung der Beatmung auf reinen Sauerstoff (frühe Nachphase D) zeigen sich wieder Potentialschwankungen und die Spontanatmung setzte ein. Es wurde auf Zimmerluft umgestellt. Durchschnittlich 9 Minuten nach Beendigung der CO_2-Gabe beträgt das Mittel der Wellenzahl wieder 11,1 Wellen/s (Abb. 3) bei einer Verlangsamung der Frequenzen (Tab. 2a, b; Abb. 4). 28 Minuten nach CO_2-Gabe (zwischen Übergangsphase F und später Nachphase) hat die Wellenzahl mit 16,8 Wellen/s annähernd den Ausgangswert erreicht, was sich auch im Frequenzspektrum (Tab. 3, Abb. 4 E/F) ausdrückt.

Nach weiteren 1-2 Stunden begannen die Versuchstiere sich aufzurichten und am darauffolgenden Tag waren im Verhalten der Versuchskatzen keine Auffälligkeiten mehr zu erkennen.

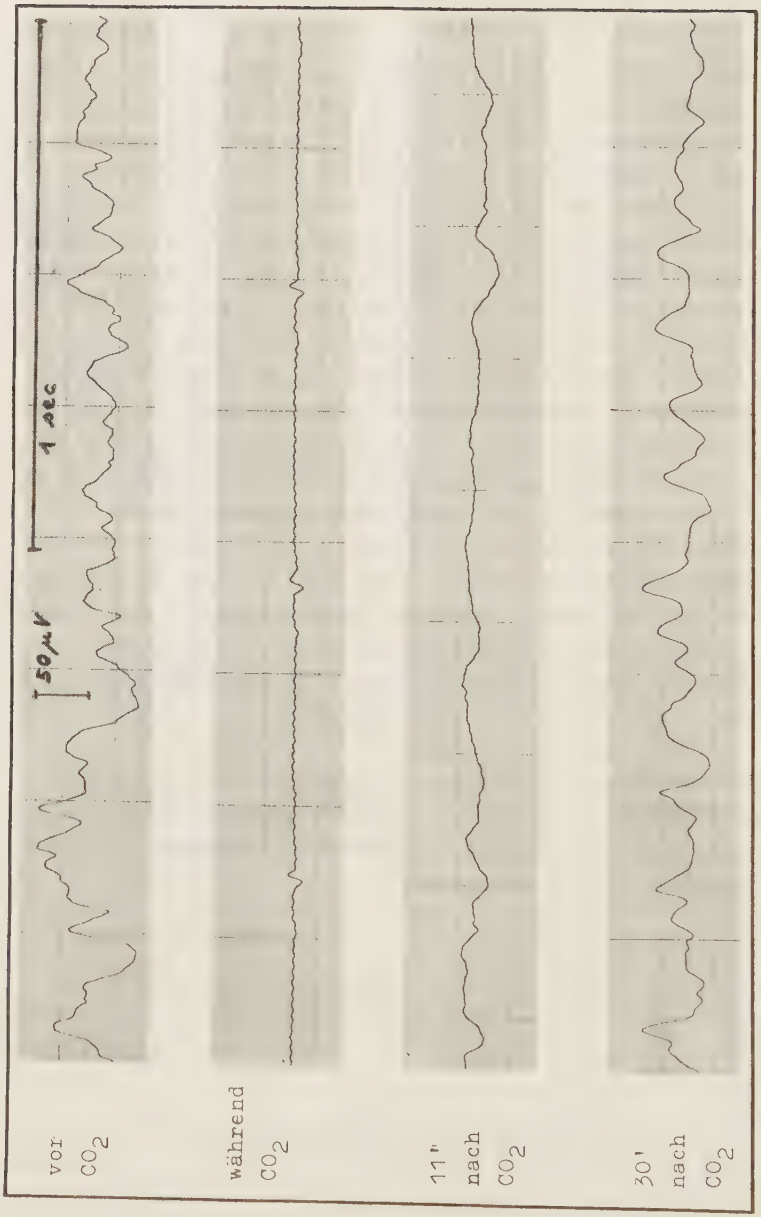
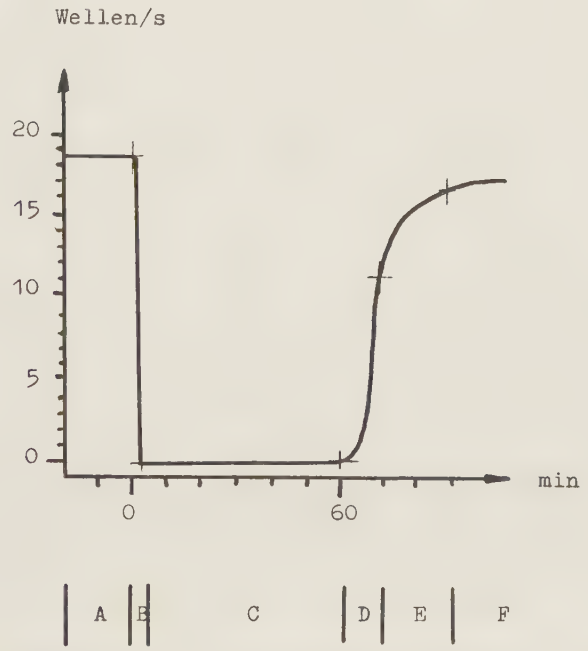


Abb. 2 EEG-Beispiel vor, während und nach CO_2-Beatmung



	Phase	Atmung	O_2	CO_2	N_2	%
A	Vor-	spontan	1oo	o	o	
B	Übergangs-	beatmet	2o	8o	o	
C	CO_2-	"	2o	8o	o	
D	frühe Nach-	"	1oo	o	o	
E	Übergangs-	spontan	2o	o	8o	
F	späte Nach-	"	2o	o	8o	

Abb. 3 EEG. Arithmetisches Mittel der Wellenzahl/s in verschiedenen Versuchsphasen

Versuch Nr.		Wellen i.4 sec	Prozentualer Anteil der Frequenzen							
			2 3	4 5	6 7	8 9	1o 11	12 13	14 15	16 17
1 (34)		77	6,5	6,5	11,7	1o,4	5,4	7,8	5,2	2,6
2 (37)		74	4,o	9,5	12,1	8,1	5,4	6,7	9,5	2,7
3 (38)		6o	6,7	6,7	5,o	3,3	1o,o	5,o	3,3	6,7
4 (54)		62	4,8	4,8	4,8	4,8	12,7	8,1	6,5	3,2
5 (55)		79	8,9	3,8	6,3	11,4	6,3	6,3	8,9	5,1
6 (57)		79	6,3	3,8	3,8	1o,1	1o,1	5,1	7,6	5,1
7 (59)		93	4,3	5,4	6,5	8,6	4,3	9,7	2,1	2,1
		524	41,5	4o,5	5o,2	56,7	54,2	48,7	43,1	27,5
$\bar{x}$		75	6,o	5,8	7,2	8,1	7,7	7,o	6,2	4,o

Tab. 1a EEG. Frequenzspektrum vor CO_2-Beatmung

Prozentualer Anteil der Frequenzen											
18 19	20 21	22 23	24 25	26 27	28 29	30 31	32 33	34 35	36 37	38 39	>40
5,2	6,5	6,5	6,5	1,5	2,6	3,9	5,2	1,3	1,3	1,3	3,9
2,7	4,0	0	4,0	5,5	4,0	5,4	5,4	4,1	0	4,0	2,7
1,7	5,0	5,0	0	3,3	5,0	5,0	3,3	3,3	3,3	6,7	11,6
4,8	6,4	3,2	6,5	3,2	6,4	4,8	3,2	3,2	1,6	1,6	3,2
3,8	6,3	3,8	1,3	3,8	3,8	5,1	2,5	1,3	2,5	2,5	6,8
3,3	3,3	6,8	2,5	3,8	1,2	3,8	6,3	5,1	3,8	2,5	5,1
4,3	3,2	4,3	5,4	6,5	5,4	5,4	5,4	2,1	4,3	1,1	9,7
26,3	35,2	29,1	26,2	27,6	28,4	33,4	31,3	20,4	16,8	19,7	44,0
3,8	5,0	4,1	3,8	4,0	4,1	4,8	4,5	2,9	2,4	2,8	6,3

Tab. 1b EEG. Frequenzspektrum vor CO_2-Beatmung

Versuch Nr.	min. nach CO_2	Wellen i. 4 sec.	Prozentualer Anteil der Frequenzen							
			2 3	4 5	6 7	8 9	1o 11	12 13	14 15	16 17
1 (34)	5	55	12,7	3,6	1o,9	14,5	5,5	5,5	5,4	3,6
2 (37)	4	4o	15,o	22,4	12,5	17,5	7,5	o	o	o
3 (38)	1o									
4 (54)	9	41	12,4	12,4	12,4	o	4,9	1o,5	9,8	7,3
5 (55)	12									
6 (57)	7									
7 (59)	4									
	181	136	4o,1	38,5	45,8	32,o	17,8	13,1	15,2	15,9
$\bar{x}$	9	45	13.3	12,8	15,3	1o,6	5,3	4,3	5,1	5,3

Tab. 2a EEG. Frequenzspektrum nach CO_2-Beatmung (Phase D/E)

Prozentualer Anteil der Frequenzen											
18 19	2o 21	22 23	24 25	26 27	28 29	3o 31	32 33	34 35	36 37	38 39	>4o
7,3	5,5	5,5	5,5	3,6	5,5	1,8	3,6	1,8	o	o	o
o	2,5	5,o	5,o	o	o	7,5	o	o	o	o	o
o	12,4	4,9	o	4,9							
7,3	2o,4	15,4	1o,5	8,5	5,5	8,3	3,6	1,8	o	o	o
2,4	6,8	5,1	3,5	2,9	1,8	2,8	1,2	o,6	o	o	o

Tab. 2b EEG. Frequenzspektrum nach CO_2-Beatmung (Phase D/E)

Versuch Nr.	min. nach CO_2	Wellen i.4 sec	Prozentualer Anteil der Frequenzen							
			2 3	4 5	6 7	8 9	1o 11	12 13	14 15	16 17
1 (34)	25	66	9,1	4,6	16,4	9,1	6,o	1o,6	7,6	1,5
2 (37)	15	59	8,5	5,1	17,o	5,1	5,1	6,8	6,8	3,4
3 (38)	55	69	7,2	8,7	13,o	7,5	2,9	1o,1	5,8	2,9
4 (54)	3o	59	1o,2	o	6,8	8,5	8,5	17,o	3,4	3,4
5 (55)	25	59	1,7	6,8	6,8	5,1	8,5	1>,2	3,4	6,8
6 (57)	15	71	2,8	9,8	14,1	5,6	5,6	8,5	14,1	o
7 (59)	3o	85	5,9	5,9	8,3	5,9	7,1	9,4	9,4	3,5
	195	486	45,4	4o,9	82,4	46,6	43,8	77,6	5o,5	21,5
$\bar{x}$	28	67	6,5	5,8	11,8	6,6	6,3	11,1	7,1	3,1

Tab. 3a EEG. Frequenzspektrum nach CO_2-Beatmung (Phase E/F)

Prozentualer Anteil der Frequenzen											
18 19	2o 21	22 23	24 25	26 27	28 29	3o 31	32 33	34 35	36 37	38 39	4o
1,5	4,6	3,o	6,1	6,1	6,1	3,o	3,o	1,5	o	o	o
5,1	6,8	5,1	5,1	1,7	1,7	5,1	3,4	1,7	o	3,4	3,4
4,4	5,8	4,4	5,8	4,3	1,4	1,4	2,9	1,4	o	1,5	8,7
8,5	8,5	3,4	5,1	3,4	3,4	3,4	3,4	o	o	o	3,4
5,1	1,7	1,7	5,1	5,1	1,7	3,4	5,1	3,4	1,7	3,4	8,5
2,8	5,6	2,8	5,6	2,8	2,8	2,9	2,8	2,8	o	o	7,5
5,9	5,9	4,7	3,5	4,7	2,3	3,5	3,5	2,4	2,3	1,2	4,7
33,3	38,8	25,1	36,3	28,1	19,4	22,7	24,1	13,2	4,o	8,5	36,2
4,8	5,6	3,6	5,2	4,o	2,8	3,2	3,4	1,9	o,6	1,2	5,2

Tab. 3b EEG. Frequenzspektrum nach CO_2-Beatmung (Phase E/F)

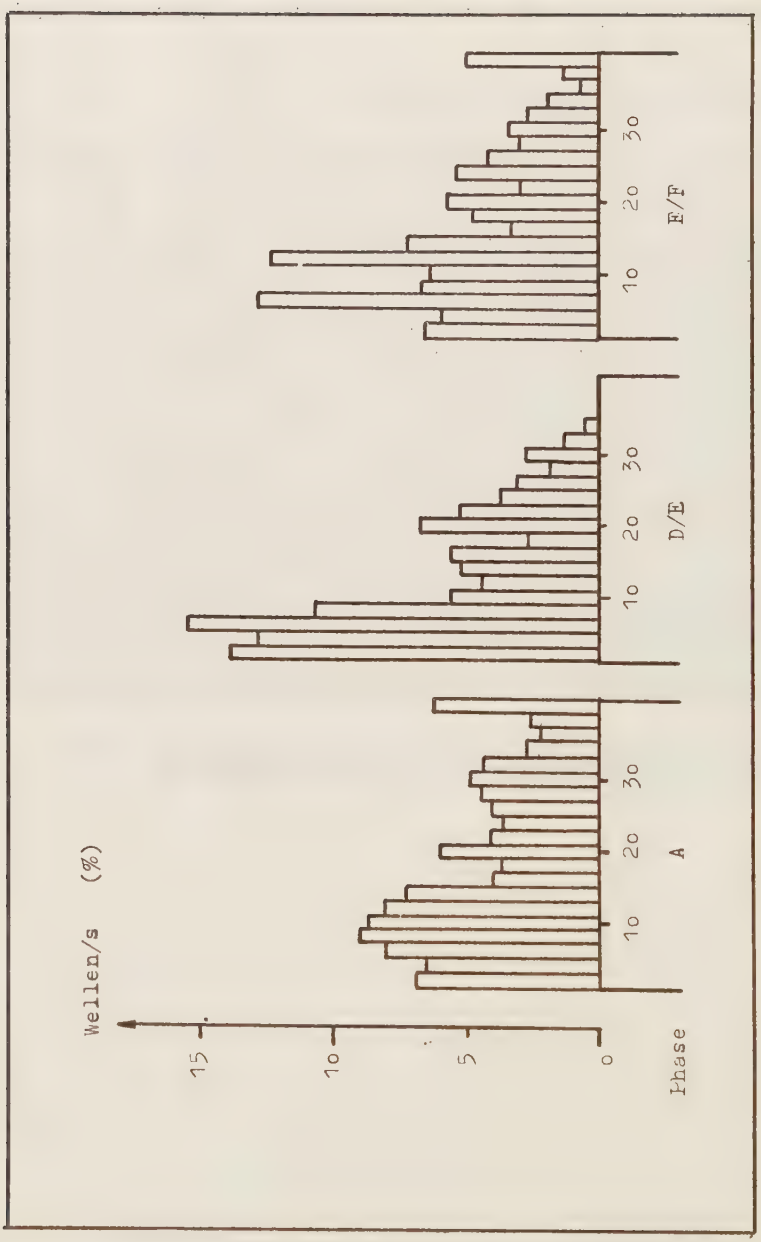


Abb. 4 EEG. Mittelwerte des Frequenzspektrums aus 7 Hyperkapnieversuchen. Die einzelnen Säulen repräsentieren die Häufigkeit der Wellen, wobei jeweils 2 Frequenzen zusammengefaßt sind (siehe Text)

3.3. Das Verhalten des EKG

Es sind hier 12 Hyperkapnieversuche beschrieben. In der Vorphase A (s. Abb. 1) lag die Herzfrequenz bei einem Mittel von 190 Schlägen/min, die PQ-Strecke betrug 0,075 s. Auf diese EKG-Phase wurden jeweils die folgenden Registrierungen bezogen: In der Phase B (1-5 Minuten nach der Gabe von 75-80 % CO_2 und 25-20 % O_2) traten Änderungen auf. Es konnten in zwei Fällen AV-Dissoziationen (Beispiel Abb. 11, Versuch 2 bei 2', hier mit ST-Senkung) und in einem Fall ein spitz negatives T aufgezeichnet werden. Bei zwei Versuchen war eine QRS-Aufsplitterung, bei einer ventrikulären Extrasystolie, in fünf Fällen deutliche ST-Hebung, einmal eine ST-Senkung festzustellen. 3 EKG waren unauffällig. Zu einem vorübergehenden Herzstillstand, wie in einem der Vorversuche, war es in dieser Reihe nicht gekommen. In allen Fällen fiel die Herzfrequenz auf Werte um 100, bei drei sogar für 2-4 Minuten auf unter 60. Zumeist kam es jedoch zu einer gewissen Adaptation des Herzens an die Versuchsbedingungen, was sich in einer Rückbildung der meisten EKG-Veränderungen nach 30 Minuten Versuchsdauer ausdrückt (Abb. 5-10). Dennoch waren in mindestens einer Extremitätenableitung in 3 Fällen eine Verbreiterung des Kammerkomplexes, einmal sogar im Sinne eines Rechtsschenkelblockes, in 6 Fällen eine ST-Hebung, einmal muldenförmige ST-Abflachung, viermal T-Abflachung und sechs T-Negativierungen zu registrieren. Die QT-Zeit war in 7 Fällen mit 5-20 % geringfügig verlängert, zweimal vermindert (Tab. 4). Die Herzfrequenz lag bei einem arithmetischen Mittel von 125 Schlägen/min (85-190).

Nach 60 Minuten Hyperkapnie wurde in einer Nachphase D auf reine Sauerstoffbeatmung umgestellt. In dieser, etwa 10 Minuten dauernden Zeitspanne, waren die stärksten EKG-Alterationen festzustellen. Am häufigsten, d.h. in 5 Fällen (Beispiele Abb. 11 und 12, Versuch 2, 5, 11)

war eine Verbreiterung des Kammerkomplexes bis zu einem Rechtsschenkelblock, viermal trat muldenförmige Senkung der ST-Strecke auf, zweimal starke T-Negativierung, wobei einmal T noch in das Ende des nicht verbreiterten Kammerkomplexes fällt (Abb. 12, Versuch 4). Zweimal tauchte eine frequente Kammerautomatie mit Verlust der P-Zacke auf (Abb. 12, Versuch 5 und 10). Die Kammeramplitude war in der Mehrzahl erhöht. Nur in einem Fall war das abgeleitete Extremitäten-EKG ohne sicheren pathologischen Befund.

In diese Phase D fiel die Wiederkehr der Spontanatmung und der elektrischen Hirnaktivität.

Die nun folgende späte Nachphase F, in der die Versuchstiere spontan Zimmerluft atmeten, brachte wieder eine deutliche Besserung des EKG, wenngleich noch multiple Veränderungen vorhanden blieben. So hat sich (Abb. 5, 6, 7, 9; Tab. 8b) in 4 Fällen die elektrische Herzachse gedreht (Versuch 2, 3, 6, 9). In einem Fall tauchte ein Kammerrhythmus mit P-Verlust und spitz negativem T auf, zweimal ist QRS geringfügig verbreitert (3, 9), in zwei Fällen geringgradige ST-Hebung, ebensooft ST-Mulde (1, 2), einmal ST-Senkung. In 5 EKG's war T in mindestens einer Ableitung kleiner als zu Versuchsbeginn, ebensooft größer. T-Negativierung in 4 Fällen. Die relative QT-Zeit war in 7 Fällen um 5-15 % erhöht. 5 EKG's ließen in diesem Stadium keine sicheren pathologischen Veränderungen mehr erkennen.

3.4. Das Verhalten des Blutdrucks

Bei einem durchschnittlichen Blutdruck von 120 mmHg in der Phase A (s. Abb. 1) sank in den 4 gemessenen Fällen der Mitteldruck während der CO_2-Beatmung kontinuierlich ab und erreichte in 3 Fällen nach 60 Minuten Werte um 55 mmHg,

einmal 40 mmHg. In der Phase D sank er in 2 Fällen nochmals um 10 mmHg, während EEG und Spontanatmung wieder einsetzten. Während der Übergangsphase E erholte sich der arterielle Mitteldruck auf Werte um 75 mmHg mit ansteigender Tendenz.

3.5. Energetik des Cortex während der Hyperkapnie

Die Ergebnisse der biochemischen Untersuchungen sind bei SCHINDLER (1973), die die Gehirnproben der oben beschriebenen Versuche bearbeitete, dargestellt. Während der Beatmung mit hohen CO_2-Konzentrationen bleibt oder steigt der Gehalt an ATP und das Verhältnis ATP zu ADP. Die Relation Kreatinin-P zu Kreatinin bleibt im Normbereich oder wird etwas niedriger. Lactat und der Lactat-Pyruvat-Quotient sind gleich oder erniedrigt gegenüber den bei flach narkotisierten Versuchstieren.

3.6. Morphologische Veränderungen

Bei der Untersuchung fand sich in den nach 60 Minuten CO_2-Beatmung entnommenen Proben ebenso wie in den Proben, die nach Wiederauftreten des EEG abgenommen wurden, lichtmikroskopisch ein feinporiger Status spongiosus des Cortex. Elektronenoptisch ließen sich keine Änderungen an den Perycaria der Nervenzellen erkennen. Es traten jedoch generalisierte Schwellungen der postsynaptischen Abschnitte axodentritischer Synapsen auf (näheres bei SCHLOTE, BETZ, KNEBEL und NGUYEN-DUONG, 1970).

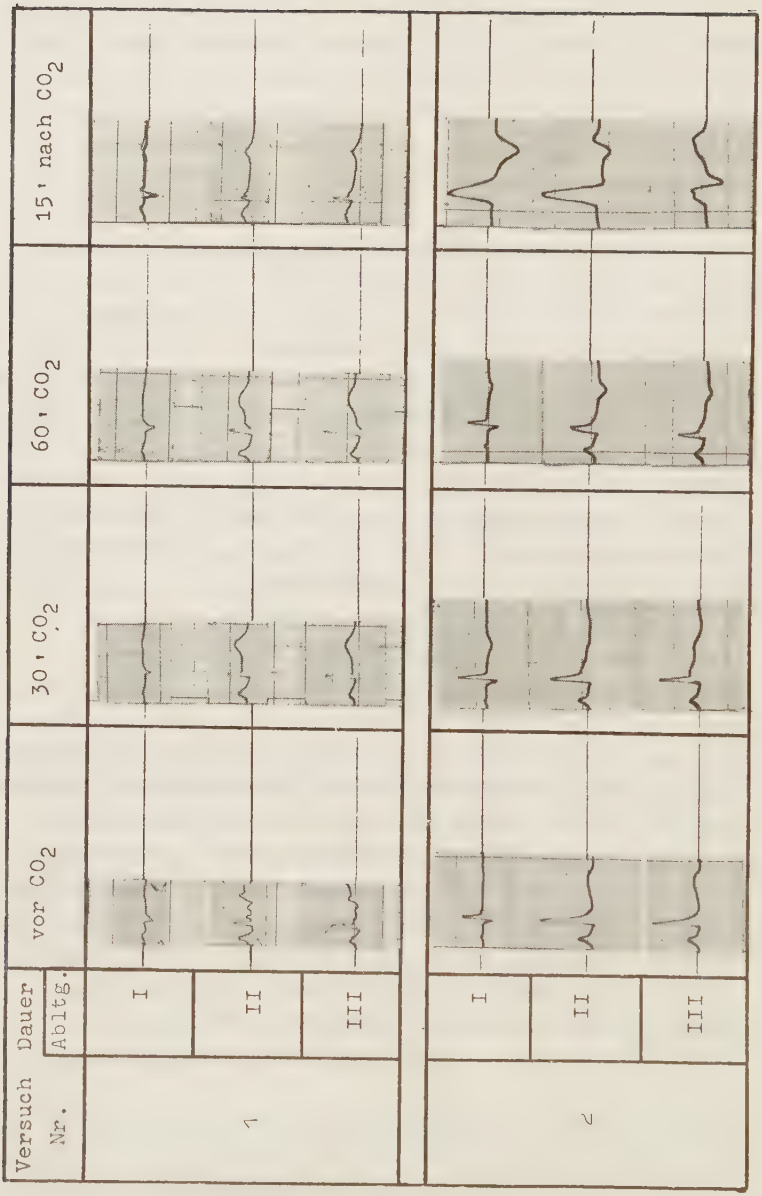


Abb. 5 EKG. Kurvenverlauf bei Hyperkapnieversuch 1 und 2

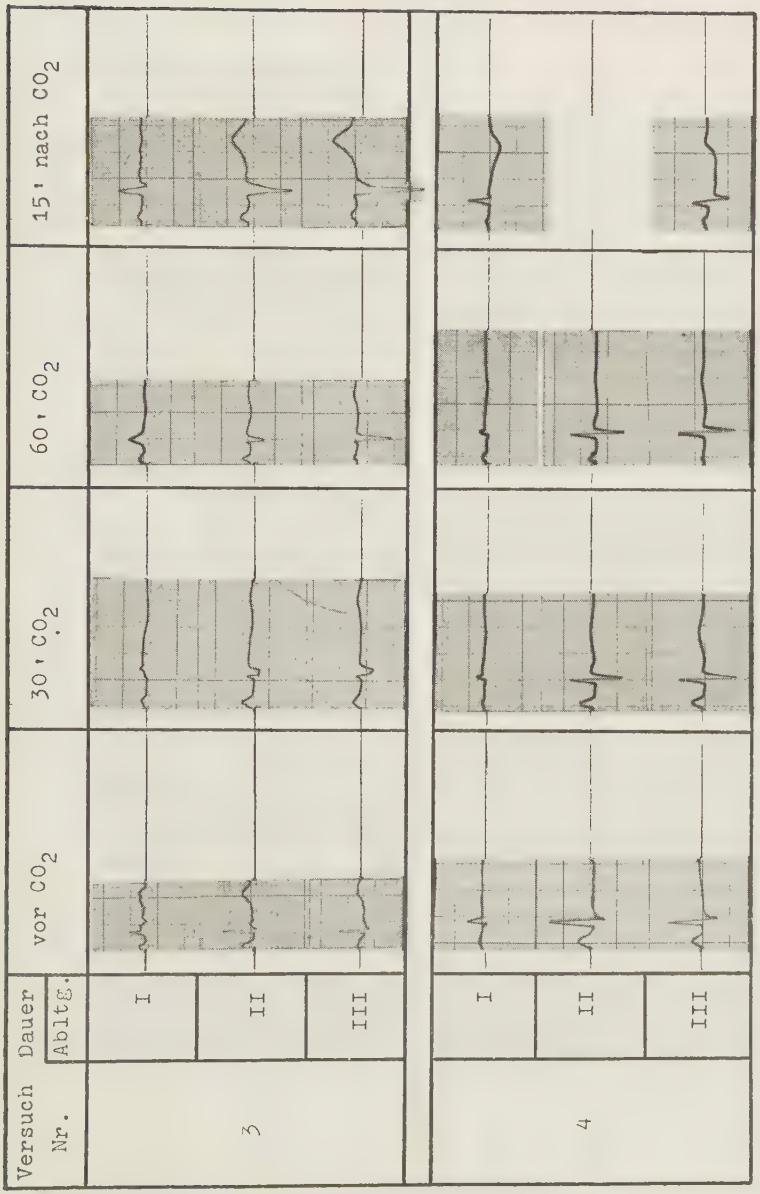


Abb. 6 EKG. Kurvenverlauf bei Hyperkapnieversuch 3 und 4

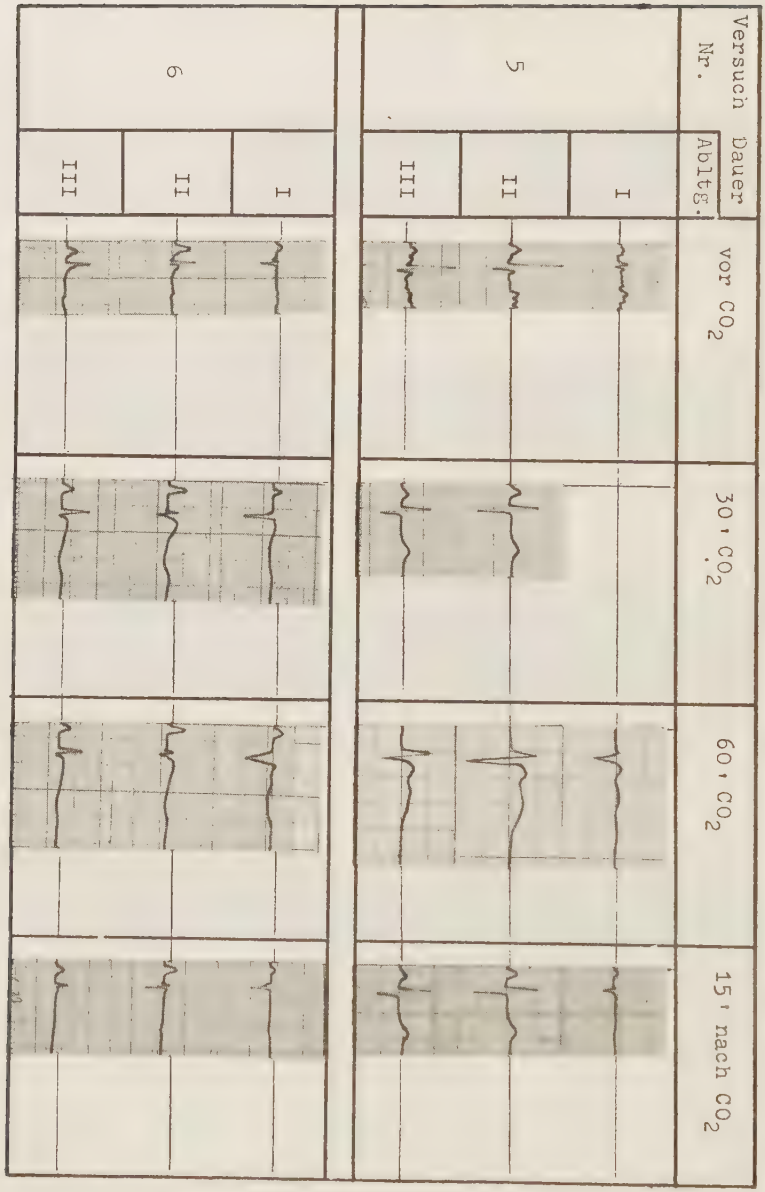


Abb. 7 EKG. Kurvenverlauf bei Hyperkapnieversuch 5 und 6

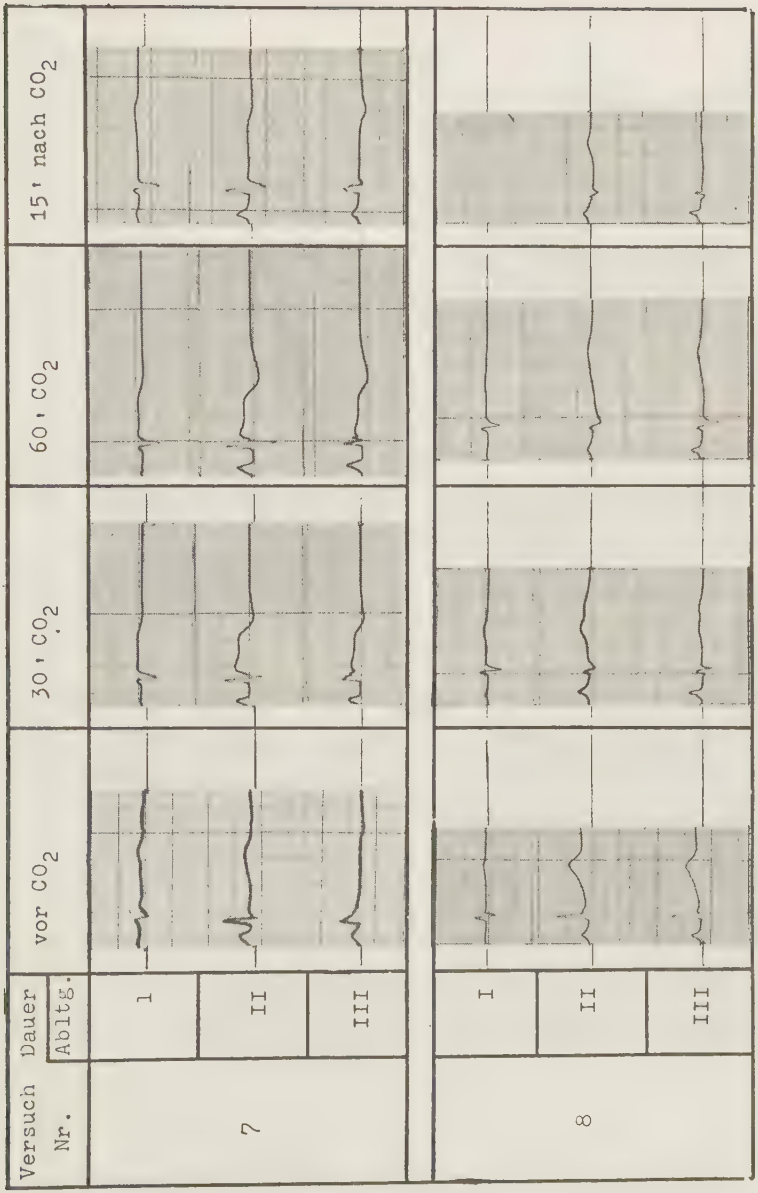


Abb. 8 EKG. Kurvenverlauf bei Hyperkapnieversuch 7 und 8

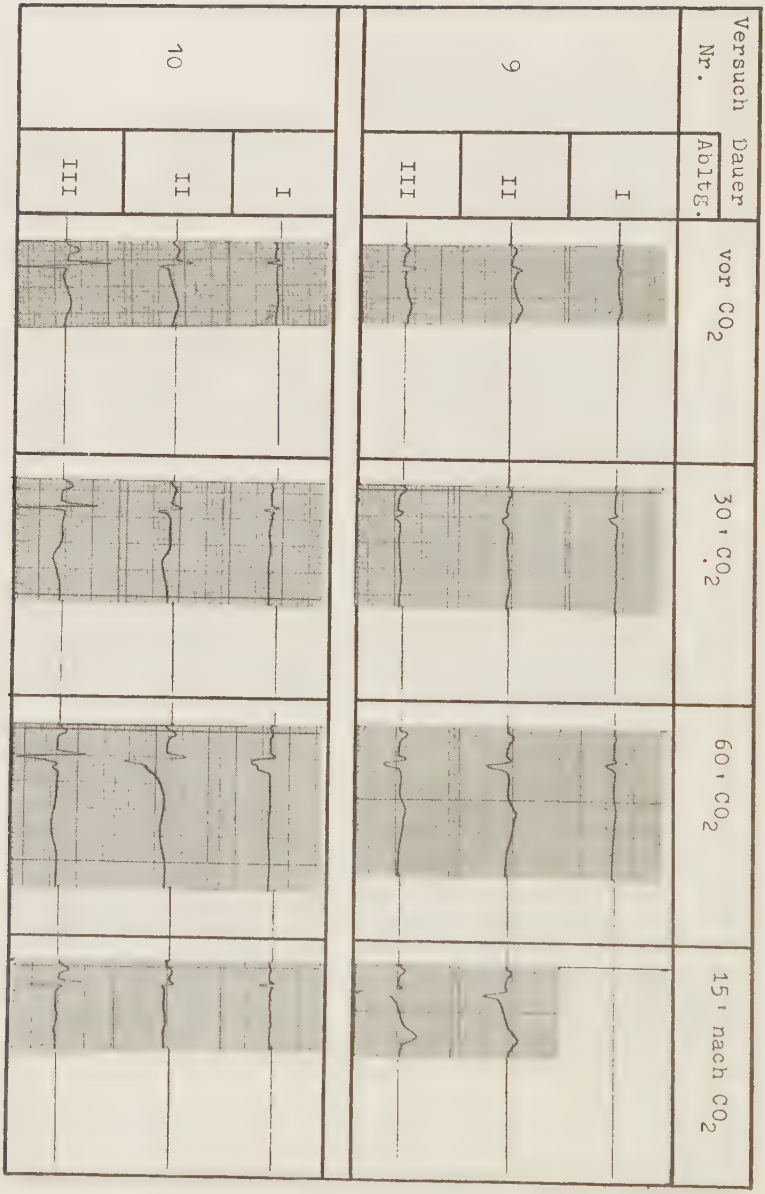


Abb. 9 EKG. Kurvenverlauf bei Hyperkapnieversuch 9 und 10

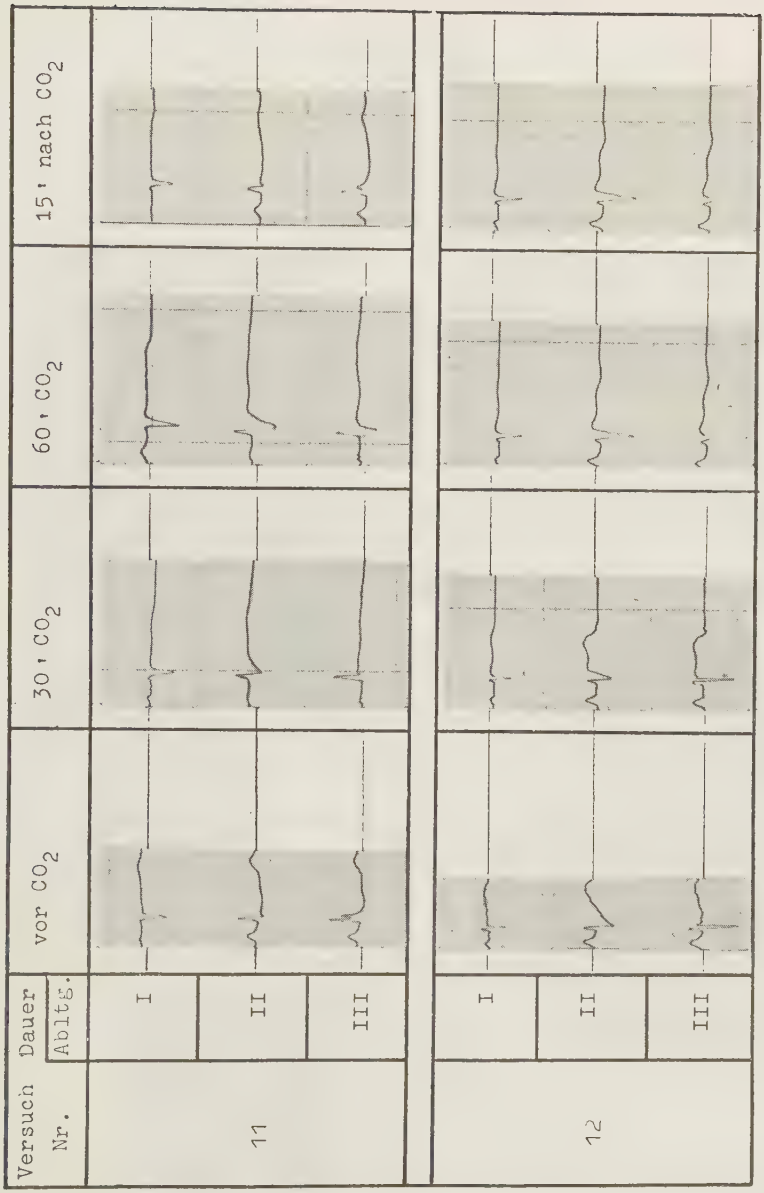


Abb. 10 EKG. Kurvenverlauf bei Hyperkapnieversuch 11 und 12

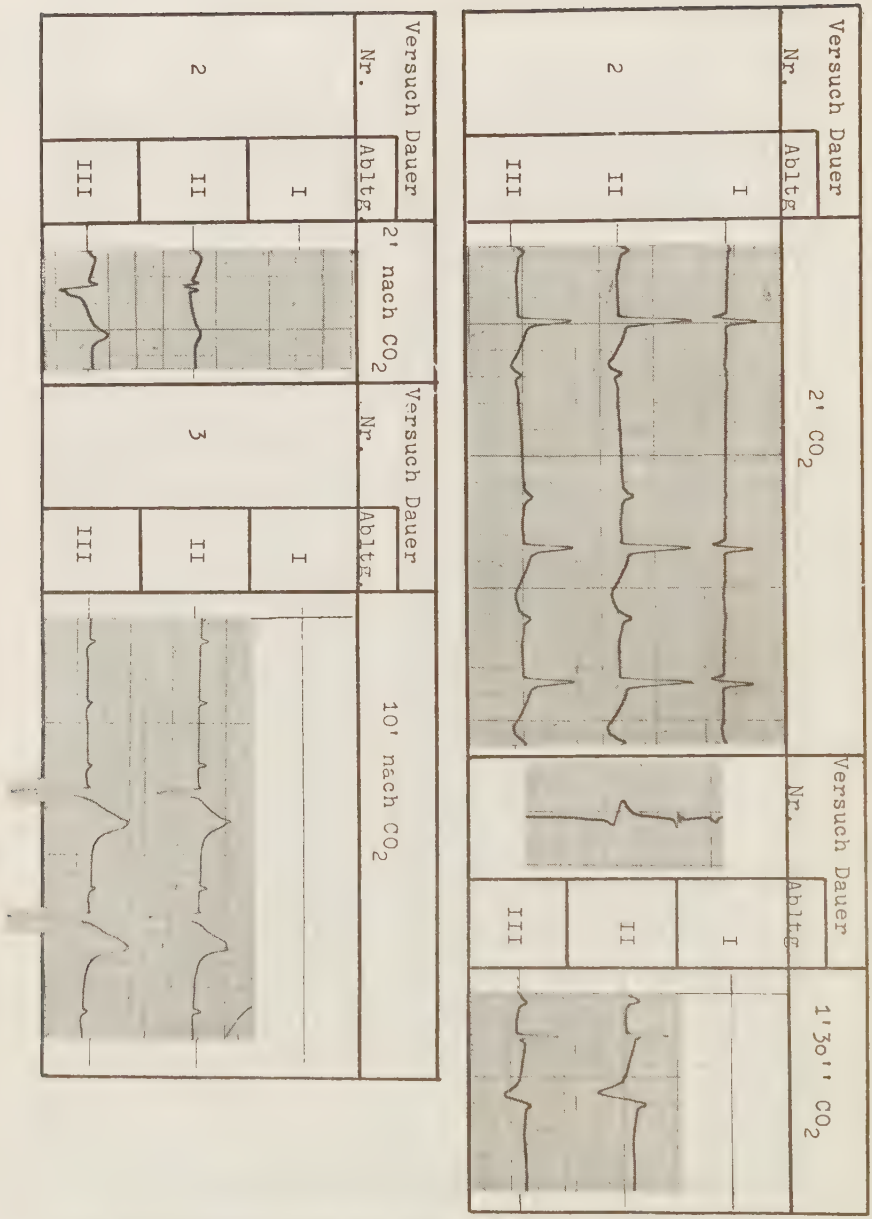


Abb. 11 EKG. Beispiele extremer Veränderungen bei Hyperkapnieversuch 2, 3 und 6

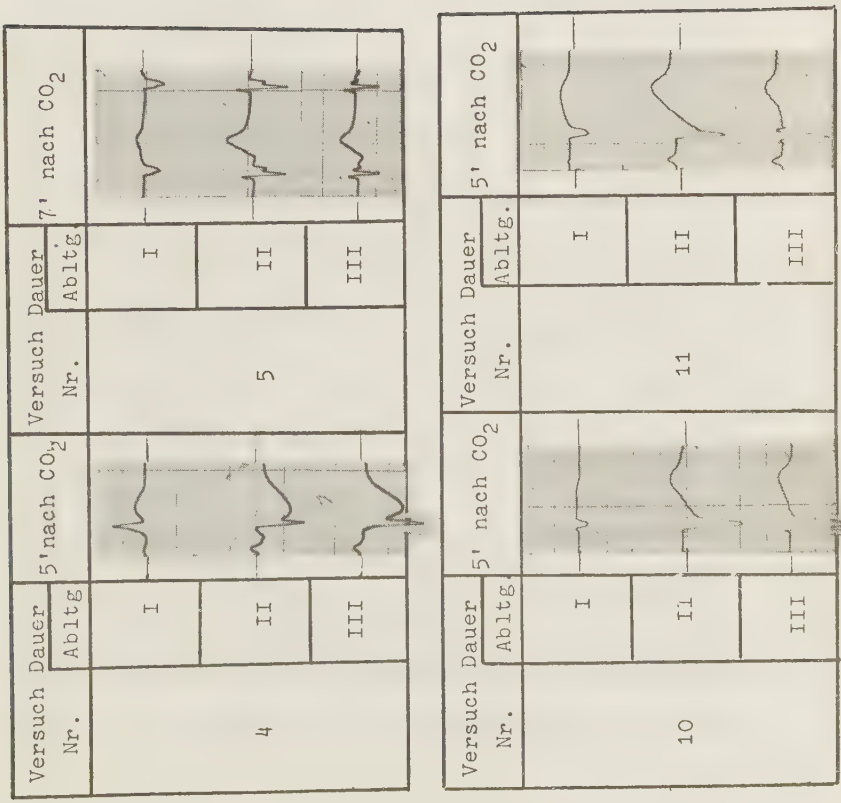


Abb. 12 EKG. Beispiele extremer Veränderungen bei Hyperkapnieversuch 4, 5, 10 und 11

Vers. Nr.	Abl.	Frequenz		PQ		QRS				ST-Strecke		
		/min	Δ-Frequenz	Dauer (sec)	Δ-PQ	Ampl. (mV)	Δ-Ampl.	Dauer (sec)	Δ-Dauer	Höhe über isoel.(mV)	Lage z.isoel.	Δ-Höhe
1	I	270		0,06		0,2		0,03		0	0	
	II					0,3				0	0	
	III					0,6				0,05	+	
2	I	160		0,08		0,8		0,05				
	II					1,3						
	III					1,0						
3	I	230		0,07		0,25		0,03		0,1	+	
	II					0,6				0	0	
	III					0,5				0	0	
4	I	180		0,08		0,6		0,04		0	0	
	II					1,2				0	0	
	III					1,0				0	0	
5	I	240		0,07		0,2		0,03		0	0	
	II					1,3				0	0	
	III					0,9				0	0	
6	I	240		0,07		0,3		0,04		0	0	
	II					0,6				0	0	
	III					0,6				0	0	
7	I	100		0,09		0,3		0,04		0	0	
	II					0,7				0	0	
	III					0,5				0	0	
8	I	135		0,08		0,4		0,04		0	0	
	II					0,5				0	0	
	III					0,65				0	0	
9	I	180		0,08		0,2		0,03		0	0	
	II					0,2				0	0	
	III					0,3						
10	I	180		0,07		0,3		0,03		0	0	
	II					0,6				0	0	
	III					1,3				0	0	
11	I	160		0,08		0,4		0,03		0	0	
	II					0,4				0,1	-	
	III					0,7				0	0	
12	I	210		0,07		0,4		0,03				
	II					0,5						
	III					0,9						

Tab. 5a EKG. Meßdaten vor CO_2-Beatmung

T-Welle			QT-Zeit rel. %		Abl.	
Ampl. (mV)	Lage z.isoel.	Δ-Höhe	(rel.%)	Δ-Dauer		Bemerkungen
0,1	+				I	
0,2	+		100		II	
0,2	+				III	
0,05	-				I	
0,1	+		100		II	
0,1	+				III	
0,1	+				I	
0,2	+		100		II	
0,15	+				III	
0	0				I	
0,1	+		100		II	
0,1	+				III	
0,1	+				I	
0,2	+		100		II	
0,2	+				III	
0,1	+				I	
0,1	+		100		II	
0	0				III	
0,1	+				I	
0,15	+		110		II	
0,1	+				III	
0,1	+				I	
0,2	+		105		II	
0,25	+				III	
					I	
0,2	+		100		II	
0,15	+				III	
0,05	+				I	
0,1	+		105		II	
0,2	+				III	
0,1	+				I	
0,1	+		110		II	
0,2	+				III	
0,1	+				I	
0,2	+		100		II	
0,15	+				III	

Tab. 5b EKG. Meßdaten vor CO_2-Beatmung

Vers. Nr.	Abl.	Frequenz		PQ		QRS				ST-Strecke		
		/min	Δ-Frequenz	Dauer (sec)	Δ-PQ	Ampl. (mV)	Δ-Ampl.	Dauer (sec)	Δ-Dauer	Höhe über isoel.(mV)	Lage z.isoel.	Δ-Höhe
1	I	190	-	0,08	+	0,2	0	0,03	0	0	0	0
	II					0,4	+			0,2	+	+
	III					0,7	+			0,2	+	+
2	I	140	-	0,09	+	0,7	-	0,05	0	0	0	0
	II					0,75	-			0,15	+	+
	III					0,6	-			0,2	+	+
3	I	120	-	0,11	+	0,2	-	0,06	+	0,1	+	0
	II					0,3	-			0,1	+	+
	III					0,4	-			0	0	0
4	I	130	-	0,10	+	0,2	-	0,04	0	0,1	+	+
	II					1,2	0			0	0	0
	III					1,1	0			0	0	0
5	I	165	-	0,08	+	1,2	0	0,03	0	0	0	0
	II					1,0	0			0	0	0
	III											
6	I	140	-	0,09	+	0,6	+	0,04	0	0,1	+	+
	II					0,4	-			0,2	+	+
	III					0,6	0			0,15	+	+
7	I	85	-	0,10	+	0,4	(+)	0,04	0	0,1	-	+
	II					0,8	(+)			0,25	+	+
	III					0,4	(-)			0,2	+	+
8	I	115	-	0,09	+	0,3	-	0,05	+	0	0	0
	II					0,15	-			0	0	0
	III					0,2	-			0	0	0
9	I	120	-	0,10	+	0,25	-	0,05	+	0	0	0
	II					0,15	0			0	0	0
	III					0,2	-			0	0	0
10	I	125	-	0,09	+	0,3	0	0,04	+	0	0	0
	II					0,2	-			0	0	0
	III					1,5	0			0	0	0
11	I	100	-	0,08	0	0,5	(+)	0,03	0	0	0	0
	II					0,5	(+)			0	0	+
	III					0,6	(-)			0,1	+	+
12	I	115	-	0,09	+	0,5	0	0,03	0	0,05	+	+
	II					0,45	0			0,15	+	+
	III					0,8	(+)			0,15	+	+

Tab. 6a EKG. Meßdaten nach 30 min CO_2-Beatmung

T-Welle			QT-Zeit rel. %		Abl.	
Ampl. (mV)	Lage z.isoel.	Δ-Höhe	(rel.%)	Δ-Dauer		Bemerkungen
0,05	+	0			I	
0,2	+	0	95	-	II	Erhöhter ST-Abgang (Ischämie)
0,2	+	0			III	
0,1	-	-			I	T-Negativierung
0,1	-	-	95	-	II	ST-Erhöhung, T-Abflachung
0,1	-	-			III	" " " "
0,1	-	-			I	Plumpes QRS (ähnl. Rechtsschenkelblock)
0,1	+	-	120	+	II	" " " "
0,1	+	-			III	" " " "
0,05	-	-			I	
0,1	+	0	100	0	II	
0,2	+	+			III	
					I	
0,15	+	0	95	(+)	II	
0,15	+	0			III	
0,05	+				I	
0,1	-	-	100	0	II	
0,1	-	-			III	
0,1	-	-			I	
0,1	-	-	115	(+)	II	T-Negativierung (monophasische Deformierung
0,1	-	-			III	" " " "
0,1	+	0			I	
0,15	+	-	100	-	II	T-Abflachung
0,05	+	-			III	" "
0	0	0			I	
0,1	+	-	115	+	II	T-Negativierung
0,1	+	0			III	" "
0,05	0	0			I	T-Abflachung
0,2	-	-	110	(+)	II	" "
0,25	-	-			III	" "
0,05	+	-			I	
0,05	+	-	110	0	II	
0,05	+	-			III	
0,1	+	0			I	
0,3	+	+	100	0	II	ST-Hebung (Außenschichtschaden)
0,3	+	+			III	" " "

Tab. 6b EKG. Meßdaten nach 30 min CO_2-Beatmung

Vers. Nr.	Abl.	Frequenz		PQ		QRS				ST-Strecke		
		/min	Δ-Frequenz	Dauer (sec)	Δ-PQ	Ampl. (mV)	Δ-Ampl.	Dauer (sec)	Δ-Dauer	Höhe über isoel.(mV)	Lage z.isoel.	Δ-Höhe
1	I	170	-	0,09	+	0,3	+	0,03	0	0	0	0
	II					0,4	+			0,1	+	+
	III					0,8	+			0	0	0
2	I	150	-	0,09	(+)	0,6	-	0,05	0	0	0	
	II					0,6	-			0	0	
	III					0,5	-			0	0	
3	I	180	-	0,08	(+)	0,3	(+)	0,04	+	0	0	
	II					0,45	(-)			0	0	
	III					0,7	+			0	0	
4	I	110	-	0,10	+	0,2	-	0,04	0	0,1	+	+
	II					1,0	0			0	0	0
	III					1,1	0			0	0	0
5	I	110	-	0,10	+	0,2	+	0,03	0	0,1	+	0
	II					1,3	0			0,2	+	+
	III					1,0	+			0,1	+	+
6	I	130	-	0,10	+	0,6	+	0,04	0	0	0	
	II					0,3	-			0,1	+	+
	III					0,5	(-)			0,1	+	+
7	I	70	-	0,11	+	0,5	+	0,04	0	0,05	+	+
	II					0,9	+			0,2	+	+
	III					0,4	+			0,1	+	+
8	I	95	-	0,11	+	0,4		0,04	0	0	0	0
	II					0,3				0	0	0
	III					0,4				0	0	0
9	I	100	-	0,10	+	0,3		0,03	0	0	0	0
	II					0,5	+			0	0	0
	III					0,6	+			0	0	0
10	I	160	-	0,09	-	0,5	+	0,05	+	0	0	0
	II					1,3	+			0	0	0
	III					1,3	0			0	0	0
11	I	90	-	0,10	+	0,6	+	0,04	0	0	0	0
	II					0,8	+			0,1	+	+
	III					0,9	0			0	0	0
12	I	110	-	0,08	+	0,5	(+)	0,03	0	0	0	+
	II					0,8	+			0,1	+	+
	III					0,9	0			0,1	+	+

Tab. 7a EKG. Meßdaten nach 60 min CO_2-Beatmung

T-Welle			QT-Zeit rel. %		Abl.	
Ampl. (mV)	Lage z.isoel.	Δ-Höhe	(rel.%)	Δ-Dauer		Bemerkungen
0,1	+	0			I	
0,2	+	0	95	(-)	II	o. B.
0,2	+	0			III	
0,1	-	-			I	Erhöhter ST-Abgang, T negativ (Ischämie)
0,2	-	-	95	(-)	II	" " " " " "
0,1	-	-			III	" " " " " "
0,1	-	-			I	T-Abflachung
0,1	-	-	105	(+)	II	" "
0,1	+	-			III	" "
0,05	-	(-)			I	
0,1	+	0	100	0	II	
0,1	+	0			III	
0,1	+	0			I	ST-Anhebung bei ausgeprägtem S
0,4	+	+	110	+	II	" " " " "
0,2	+	0			III	" " " " "
0,1	-	-			I	ST-Anhebung, T-Negativierung
0	-	-	105	(+)	II	" " " "
0,1	-	-			III	" " " "
0,05	-	-			I	
0,1	-	-	115	(+)	II	ST-Anhebung, T-Negativierung
0,1	-	-			III	" " " "
0,05	+				I	T-Abflachung, Achsdrehung
0,1	+	-	115	+	II	" " "
0,1	+	-			III	" " "
0,05	+	0			I	Achsdrehung
0,1	+	0	110	+	II	"
0,2	+	0			III	"
0	0	-			I	Schenkelblockartiger Kammerkomplex
0,1	-	-	130	+	II	T-Negativierung
0,1	-	-			III	" "
0,1	+	0			I	Verbreitertes QRS
0,1	+	0	110	0	II	" "
0,1	+	-			III	" " T-Abflachung
0,05	+	0			I	
0,1	-	-	100	0	II	Geringe ST-Hebung, T-Negativierung
0,1	-	-			III	" " " " "

Tab. 7b EKG. Meßdaten nach 60 min CO_2-Beatmung

Vers. Nr.	Abl.	Frequenz		PQ		QRS				ST-Strecke		
		/min	Δ-Frequenz	Dauer (sec)	Δ-PQ	Ampl. (mV)	Δ-Ampl.	Dauer (sec)	Δ-Dauer	Höhe über isoel.(mV)	Lage z.isoel.	Δ-Höhe
1	I	160	-	0,10	+	0,3	+	0,25	0	0	0	0
	II					0,3	0			0	0	0
	III					0,4	-			0,05	+	0
2	I	140	-			0,8	+	0,9	+	0	0	0
	II					1,1	+			0,1	-	-
	III					0,6	-			0	0	0
3	I	140	-	0,11	+	0,6	+	0,07	+	0	0	0
	II					0,8	+			0	0	0
	III					1,4	+			0	0	0
4	I	150	-	0,08	0	0,4	-	0,04	0	0	0	0
	II					0,9	-			0,2	-	-
	III					0,8	-			0,2	-	-
5	I	170	-	0,08	(+)	0,2	0	0,03	0	0	0	0
	II					1,2	(-)			0	0	0
	III					1,0	(+)			0	0	0
6	I	170	-	0,07	0	0,5	+	0,04	0	0	0	0
	II					0,6	0			0	0	0
	III					0,3	-			0,05	+	(+)
7	I	90	-	0,10	(+)	0,4	+	0,04	0	0	0	0
	II					0,6	-			0	0	0
	III					0,3	-			0	0	0
8	I	145	+	0,08	0	0,2	-	0,04	0	0	0	0
	II					0,2	-			0	0	0
	III						-					
9	I	170	-	0,08	0	0,5	+	0,04	(+)	0	0	0
	II					0,5	+			0,2	-	-
	III					0,9	+			0	0	0
10	I	180	0	0,07	0	0,3	0	0,03	0	0	0	0
	II					0,3	-			0,1	-	-
	III					0,9	-			0	0	0
11	I	120	-	0,09	+	0,4	0	0,03	0	0	0	0
	II					0,4	0			0	0	0
	III					0,5				0,1	-	-
12	I	115	-	0,09	+	0,5	0	0,03	0	0,05	+	+
	II					0,5	0			0,15	+	+
	III					0,8	(+)			0,15	+	+

Tab. 8a EKG. Meßdaten 15 min nach CO_2-Beatmung

T-Welle			QT-Zeit rel. %		Abl.	
Ampl. (mV)	Lage z.isoel.	Δ-Höhe	(rel.%)	Δ-Dauer		Bemerkungen
0,1	+	0			I	
0,2	+	0	100	0	II	o. B.
0,2	+	0			III	
0,5	-	- -			I	Keine P-Zacke, linksschenkelblockart.
/	/	/	100	0	II	Deformierung
0,3	+	+			III	(Schwere Hypoxie)
0,05	+	+			I	Drehung der elektrischen Herzachse
0,3	+	+	110	+	II	(Indifferenz- bis überdrehter Linkstyp)
0,4	+	+			III	
0,2	-	-			I	T-Negativierung, (Hypoxämiezeichen)
0,4	-	-	115	+	II	" " "
0,1	-	0			III	" " "
0,1	+	0			I	T-Senkung
0,2	+	0	100	0	II	o. B.
0,2	+	0			III	o. B.
0,05	-	(-)			I	"überdrehter" Rechtstyp
0,05	-	(-)	100	0	II	" "
0,05	+	(+)			III	" "
0,1	+	0			I	Geringe QRS-Aufsplitterung (Ischämie)
0,1	-	-	125	+	II	" " "
0,15	-	-			III	" " "
					I	T-Abflachung
0,1	+	-	110	+	II	" "
0	+	-			III	" "
0,1	-	-			I	T-Achsendrehung
0,15	+	0	105	+	II	" "
0,3	+	+			III	" "
0,1	+	0			I	T-Abflachung
0,1	+	0	100	+	II	" "
0,1	-	-			III	" "
0,05	+	(-)			I	
0,1	+	-	120	+	II	
0,1	+	(-)			III	ST-Mulde (Hypoxämiezeichen)
0,1	+	0			I	T-Senkung
0,3	+	+	100	0	II	T-Negativierung
0,3	+	+			III	" "

Tab. 8b EKG. Meßdaten 15 min nach CO_2-Beatmung

		nach 30' CO_2				nach 60' CO_2				15' nach Ende der CO_2-Beatmung			
		vermindert	gleich	erhöht	Tendenz	vermindert	gleich	erhöht	Tendenz	vermindert	gleich	erhöht	Tendenz
Frequenz		12	0	0	-	12	0	0	-	10	1	1	-
PQ-Zeit		0	1	11	-	0	0	11	+	0	5	6	+
QRS-Amplitude	I	4	3	3	0	2	0	8	+	1	4	5	+
	II	5	4	3	(-)	3	2	6	+	5	4	3	0
	III	6	3	2	-	2	4	5	+	9	0	3	-
QRS-Dauer		0	8	4	0/+	0	10	2	0	0	9	3	0/+
ST-Strecke Lage über isoel.	I	0	6	4	0/+	0	7	3	0	0	9	1	0
	II	0	5	6	0/+	0	5	6	0/+	4	6	1	-/0
	III	0	6	5	0/+	0	7	4	0/+	2	8	2	0
T-Welle Amplitude	I	5	5	0	-/0	6	5	1	-/0	5	5	1	-
	II	7	3	2	-	7	4	1	-	5	4	2	-/0
	III	7	3	2	-	7	4	1	-	4	3	5	0
QT-Zeit rel.		4	4	4	0	2	3	7	+	0	5	7	+

Tab. 4 EKG. Veränderungen während 12 Hyperkapnieversuchen

4. Diskussion

Das auffälligste Resultat der vorgelegten Untersuchung ist die Diskrepanz der CO_2-Wirkung auf EEG und EKG. Schon bei ca. 40% CO_2 in der Atemluft steht die Spontanatmung still und man erkennt, daß das EEG isoelektrisch wird. Dieses isoelektrische EEG bleibt allerdings nur für kurze Zeit erhalten, denn bei gleichbleibender, 40-50% CO_2 in O_2 betragender Gas-Konzentration kommt es nach einer gewissen Zeit zum Wiederauftreten kleiner EEG-Potentiale. Das EKG zeigt bei dieser CO_2-Konzentration, wenn CO_2 nicht allzu schnell in den Atemkreislauf eingeleitet wird, noch keine wesentlichen und schweren Veränderungen. Aus diesem Befund kann also geschlossen werden, daß die Beeinflussung der elektrischen Erregbarkeit des Herzens und der für das EEG verantwortlichen Strukturen unter schwerer Azidose sehr unterschiedlich ist. Bei den Untersuchungen des Gehirns hat SCHINDLER (1974) eine größere Studie vorgelegt, aus der hervorgeht, daß bei hohen CO_2-Konzentrationen die Abbauwege der Glukose verändert sind. Es zeigte sich bei ihren Untersuchungen, daß sowohl die Gewebsglukose als auch die Glukose im Blut sehr stark ansteigt und daß die Gehirnglukose offenbar nicht utilisiert werden kann. Beim Abbau der Glukose fand sich, daß die starke pH-Erniedrigung zu einer Hemmung der Phospho-Fruktokinase-Aktivität führte und daß auch im Bereich des Krebszyklus einzelne Enzymschritte gehemmt wurden. Das Kreatinphosphat zeigte eine leichte Verminderung, während ATP im Cortexgewebe des Gehirns signifikant höher war als bei den Kontrollen, die nicht mit CO_2 beatmet worden waren. Bei Sauerstoffmangel war regelmäßig zu beobachten, daß bei einer bestimmten Verminderung des Kreatinphosphats das EEG verschwand (SCHMAHL et al., 1966). Da bei den CO_2-Experimenten in einzelnen Fällen, auch bei hohem Kreatinphosphatwert, das EEG bereits verschwunden war, folgert SCHINDLER (1973) aus ihren Resultaten, daß Kreatinphosphat zwar eine Bedingung zur Verfügbarmachung von Energie für die

Membranaktivität ist, daß aber aus dem Fehlen des EEG nicht geschlossen werden darf, daß Kreatinphosphat nicht in genügender Menge verfügbar ist, um das Auftreten eines EEG zu ermöglichen. Aus den Resultaten, die von SPECKMANN und CASPERS (1963) mitgeteilt wurden, zeigt sich auch, daß unter respiratorischer Azidose eine Hyperpolarisation von zahlreichen cortikalen Zellen auftritt, was bei einer Energieverarmung der Zelle nicht sehr wahrscheinlich wäre.

Meine Resultate stimmen hinsichtlich der Abhängigkeit des EEG-Stillstandes von der Konzentration des CO_2 in der Atemluft etwa mit denen überein, die von WYKE (1963) an anderen Tierspezies beschrieben wurden. Es ist meines Erachtens jedoch bisher nicht gelungen, solche langanhaltenden CO_2-bedingten EEG-Stillstände zu erzeugen und die Tiere nach Wiederaufwachen aus einem derartigen Zustand weiter zu beobachten. Aus Ergebnissen, die von SCHLOTE zusammen mit mir durchgeführt worden sind, hat sich gezeigt, daß an Tieren, bei denen eine hohe CO_2-Konzentration über eine Stunde appliziert wurde, an zahlreichen postsynaptischen Strukturen cortikaler Dendriten Schwellungen auftreten. Die Natur dieser Schwellungen ist bisher nicht bekannt. Als mögliche Hypothese käme eine Anreicherung von osmotisch wirksamen Stoffen an den postsynaptischen Strukturen dieser Dendriten in Betracht. Es hat sich gezeigt, daß die morphologischen Veränderungen zeitlich nicht mit den EEG-Veränderungen korrelieren. Bei Absetzen des CO_2 verschwanden die morphologischen Veränderungen nicht sofort, sondern blieben noch eine ganze Zeit lang (bis zu mehreren Stunden) erhalten. Das EEG war zu diesem Zeitpunkt wieder der Norm angenähert und die Tiere waren schon wieder wach.

Aus den Resultaten kann daher bisher nicht ausgesagt werden, über welche Mechanismen die pH-Änderungen an den für das EEG verantwortlichen Strukturen die isoelektri-

schen Veränderungen verursachen.

Da das Elektrokardiogramm völlig andersartige Veränderungen zeigt, muß damit gerechnet werden, daß im EKG die Beziehung zwischen pH-Änderung und Änderung der Aktivität der Zellen völlig anders ist. Im Gegensatz zum EEG treten am EKG wesentlich geringere Veränderungen während und nach der Hyperkapnie auf. Das Phänomen ist wahrscheinlich auf mehrere Ursachen zurückzuführen. Zunächst speist das Herz im Gegensatz zum Gehirn seine Energie aus mehreren Quellen, nach BING (1956) unter Normalbedingungen zu 18 % aus Glukose, 16,5 % Lactat, 57 % Fettsäuren und 0,5 % anderen Energieträgern. Diese sind untereinander weitgehend austauschbar, sodaß eine Veränderung im Glukoseabbau, den SCHINDLER (1974) in Hyperkapnieversuchen an Cortexgewebe nachwies, im Herzen zu nicht so ausgeprägten Energieverwertungsstörungen führt. Einen Hinweis auf mehrere, sich unter veränderten Bedingungen ersetzende Energieverwertungsprozesse, ergibt auch die Beobachtung von FEINBERGER et al. (1960), die im Gegensatz zu den Versuchen am Cortex (GIBBS, MAXWELL und GIBBS, 1947) am Herzen keine verminderte O_2-Utilisation bei variierten CO_2-Konzentrationen feststellen. Des weiteren wirkt sich möglicherweise über das pH die hohe CO_2-Konzentration im Serum auf die Stoffwechselenzyme der Nervenzellen stärker als auf die der Herzmuskelzelle aus, wo aufgrund einer größeren Pufferkapazität (CLANCY und BROWN, 1966) keine so starke pH-Senkung erfolgt. BROWN (1955), SEALY et al. (1954) und YOUNG (1954), die etwa halb so hohe Konzentrationen von CO_2 wie ich anwandten, machten Elektrolytverschiebungen, vor allem einen starken Anstieg des Serum-Kaliums auf das Doppelte der Norm für die Änderungen der elektrischen Herzaktivität verantwortlich. Dem entgegen steht die Beobachtung von SCHINDLER (1974), die zwar bei niederen CO_2-Konzentrationen eine leichte Hyperkaliämie fand, jedoch bei 50 % CO_2 wieder Normwerte; anders der Liquor, wo eine lineare Beziehung zwischen CO_2 und K^+ bestand.

Das andere an der elektrischen Erregung beteiligte Ion Na^+ erfährt nach BLEICH, BERKMANN und SCHWARZ (1964), sowie SCHINDLER (pers. Mitteilung 1973) keine signifikante Veränderung.

Über den Mechanismus der Entstehung der Hyperkaliämie bestehen bisher nur Vermutungen. Einerseits kann es über eine Störung der Ionenpumpe an der Zellmembran aller Körperzellen - GABRIEL (1957) beobachtete am isolierten Herz-Lungenpräparat in der posthyperkapnischen Phase keine EKG-Veränderungen - andererseits durch Stimulation des adrenoergetischen Systems (GABRIEL, 1957 und CANTU, NAHAS und MANGER, 1966) zu einer extrazellulären Kalium-Vermehrung kommen. Diese Stimulation bewirkt am Herz-Kreislauf-System dann auch eine dem CO_2 entgegengesetzte Reaktion und ist nach TRETHEWIE et al. (1954) und GABRIEL (1957) eine der Ursachen für die Erhaltung einer kaum verminderten Herzleistung im Gegensatz zu adrenektomierten Tieren. Dazu trägt der Einfluß der 17-Hydroxycorticosteroide bei, die nach RICHARDS und STEIN (1957) bei Hyperkapnie vermehrt ausgeschüttet werden. Die deutlichsten und offensichtlichsten EKG-Veränderungen zeigen sich bei meinen Versuchen, wie schon bei allen anderen Autoren, in der posthyperkapnischen Phase. Während zunehmender EEG-Aktivität und sich innerhalb von 5 Minuten wieder normalisierendem pH kommt es zu einem erneuten Kalium-Anstieg im Serum (SEALY, 1954) mit bei mir eindeutiger Verlängerung der relativen QT-Zeit, jedoch ohne typische Veränderung der T-Zacke. Die EKG-Veränderungen sind jedoch schwerer, als sie bei gleichem Serum-Kaliumspiegel durch K^+-Infusionen hervorgerufen, gewesen wären (SEALY, 1954).

Die hier diskutierten Ergebnisse können jedoch noch nicht befriedigen. Es wird, nachdem ich in meinen Überlebensversuchen die Toleranz der Versuchstiere für hohe CO_2-Konzentrationen von 80 % in der Atemluft nachgewie-

sen habe und mit der Aufzeichnung der elektrischen Aktivität als Ausdruck von Stoffwechselvorgängen die höchst unterschiedliche Reaktion der beiden Körpergewebe aufzeigte, die Aufgabe sein, mit biochemischen Methoden den Einfluß von Kohlendioxid auf die Vorgänge der Energiebereitstellung und der Energieverwertung von Gehirn (von SCHINDLER 1974 begonnen) und Herzmuskel weiter zu untersuchen.

5. Zusammenfassung

Erhöhung der CO_2-Konzentration in der Atemluft wirkt auf das Elektroencephalogramm und das Elektrokardiogramm unterschiedlich. Bei mäßiger Erhöhung kommt es im Elektroencephalogramm zu einer Verminderung der Amplituden und einer Erhöhung der Frequenz, während das EKG kaum Änderungen zeigt. Bei CO_2-Erhöhungen über 30-50 % verschwindet nach einer Amplitudenreduktion das EEG vollständig, die Spontanatmung der Tiere hört auf und es kommt auch zu Veränderungen im EKG. In den vorgelegten Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß es möglich ist, bei Katzen unter künstlicher Beatmung, mit Hilfe von starker CO_2-Erhöhung, das Elektroencephalogramm für eine Stunde stillzustellen und nach Wiedereinstellung des CO_2 auf Normalwerte in relativ kurzer Zeit nach dem einstündigen isoelektrischen EEG wieder eine normale EEG-Frequenzverteilung zu erhalten. Sieben Katzen, die mit Nembutal leicht annarkotisiert waren, überlebten einen einstündigen EEG-Stillstand und zeigten nach Wiedererwachen keine Verhaltensänderungen. Die Untersuchungen wurden bei weiteren Versuchstieren zusammen mit gleichzeitiger biochemischer Analyse des Gehirngewebes durchgeführt. Die Analysen, die von SCHINDLER vorgenommen wurden, sind in einer separaten Arbeit (Dissertation SCHINDLER, 1974) zusammengestellt. Es zeigte sich hierbei, daß während der Atmung von hochkonzentriertem CO_2 das ATP des Gehirns nicht absank und keine Zeichen von Sauerstoffmangel bestanden. Die Änderungen des Elektroencephalogramms und des Elektrokardiogramms waren während der hohen CO_2-Konzentration in der Atemluft ungleicher Art. Während des EEG-Stillstandes schlug das Herz weiter und es fanden sich in einzelnen Fällen nur gering veränderte elektrokardiographische Zeichen. In anderen Fällen waren besonders bei Einleitung der CO_2-Beatmung und bei Wiederumschaltung von CO_2 auf Luft erhebliche Veränderungen sowohl in der Erregungsausbreitung als auch in der Erregungsrückbildung zu se-

hen, die in der Regel vorübergehend waren und sich nach einer relativ kurzen Zeit wieder normalisierten. In der Diskussion wird die Frage behandelt, warum die Änderungen im EEG soviel stärker sind als am EKG. Für die EKG-Veränderungen werden eine Reihe von Befunden zitiert, die Hinweise darauf geben, daß Kaliumveränderungen bei CO_2-Atmung die entscheidende Ursache für die auftretenden Störungen des Elektrokardiogramms bei der Einleitung und bei der Wiedernormalisierung der CO_2-bedingten Veränderungen sind.

6. Literaturverzeichnis

BETZ, E. and D. HEUSER: Cerebral cortical blood flow during changes of acid-base equilibrium of the brain. J. appl. Physiol. 23, 726-733 (1967).

BETZ, E., D. HEUSER und A. WEIDNER: Wirkung von respiratorischer Alkalose auf Durchblutung, O_2-Druck und Säure-Basenhaushalt des cerebralen Cortex. Pflügers Arch. ges. Physiol. 297, R 1 (1967).

BETZ, E., U. KNEBEL, L. NEUMANN and H. NGUYEN-DUONG: Effect of high concentrations of CO_2 on cerebral metabolism and EEG activity. In: Cerebral Blood Flow, ed. by M. BROCK, C. FIESCHI, D.H. INGVAR, N.A. LASSEN and K. SCHÜRMANN. Heidelberg-Berlin-New York: Springer 1969 b, pp. 219-221.

BETZ, E., U. KNEBEL, L. NEUMANN und H. NGUYEN-DUONG: Die Wirkung von hohen CO_2-Konzentrationen auf energiereiche Substrate und EEG-Aktivität des Cortex. Pflügers Arch. 307, R 117-118 (1969 a).

BING, R.J.: Der Myocardstoffwechsel. Klin. Wschr. 34, 1-7 (1956).

BLEICH, H.L., P.M. BERKMANN and W.B. SCHWARTZ: The response of cerebrospinal fluid composition to sustained hypercapnia. J. clin. Invest. 43, 11-16 (1964).

BROWN, E.B. jr.: Role of hyperkalemia in production of ventricular fibrillation following hypercapnia. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 90, 319-323 (1955).

BROWN, E.B. jr. and F. MILLER: Tolerance of the dog heart to carbon dioxide. Amer. J. Physiol. 170, 550-554 (1952).

BROWN, E.B. jr.: Ventricular fibrillation following a rapid fall in alveolar carbon dioxide concentration. Amer. J. Physiol. 169, 56-60 (1952).

CANTU, R.C., G.G. NAHAS and W.M. MANGER: Effect of hypercapnic acidosis and of hypoxia on adrenal catecholamine output of the spinal dog. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 122, 434-437 (1966).

CLANCY, R.L. and E.B. BROWN jr.: In vivo buffer curves of skeletal and cardiac muscle. Amer. J. Physiol. 211, 1309-1312 (1966).

CLOWES, G.H.A. jr., H.E. KRETCHMER, R.W. McBURNEY and F.A. SIMEONE: The electroencephalogram in the evaluation of the effects of anesthetic agents and carbon dioxide accumulation during surgery. Ann. Surg. 138, 558-569 (1953).

DELL, P. et M. BONVALLET: Contrôle direct et réflexe de l'activité du système réticulaire activateur ascendent du tronc cérébral par l'oxygène et le gaz carbonique du sang. C.R. Soc. Biol. (Paris) 148, 858-885 (1954).

DELL, P. et M. BONVALLET: Mise en jeu des effects de l'activité réticulaire par le milieu exterieur et le milieu interieur. XX. Int. Cong. Physiol. Bruxelles, Abstr. Rev., p. 286-306, St. Cathérine Press, Belg. (1956).

FEINBERG, H., A. GEROLA and L.N. KATZ: Effect of changes in blood CO_2 level on coronary flow and myocardial O_2 consumption. Amer. J. Physiol. 199, 349-353 (1960).

GELLHORN, E.: On the physiological action of carbon dioxide on cortex and hypothalamus. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 5, 401-413 (1953).

GERARD, R.W., H.W. MARSHALL and L.J. SAUL: Electrical activity of the cats brain. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) 36, 675-738 (1936).

GIBBS, F.A., H. MAXWELL and E.L. GIBBS: Volume flow of blood through the human brain. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) 57, 137-144 (1947).

GIBBS, F.A., D. WILLIAMS and E.L. GIBBS: Modification of the cortical frequency spectrum by changes in CO_2, blood sugar and O_2. J. Neurophysiol. 3, 49 (1940).

GYARFAS, K. and G.H. POLLOCK: The subcortical effects of carbon dioxide in the cat. Arch. int. Pharmacodyn. 90, 233-240 (1952).

HEATH, C. and E.B. BROWN: Posthypercapnic hemodynamic changes in dogs. J. appl. Physiol. 8, 495-498 (1956).

HEINECKER, R.: EKG-Fibel. Stuttgart: Thieme 1970.

HSUE-HWA WANG, M.B. and R.L. KATZ: Effects of changes in coronary blood pH on the heart. Circulat. Res. 17, 114-122 (1970).

ITAMI, S.: The action of carbon dioxide on the vascular system. J. Physiol. 45, 338-344 (1912).

KJÄLLQUIST, A., M. NARDINI and B.K. SIESJÖ: The regulation of extra- and intracellular acid-base parameters in the rat brain during hyper- and hypocapnia. Acta physiol. scand. 76, 485-494 (1969).

KJÄLLQUIST, A., B.K. SIESJÖ and N. ZWETNOW: Effects of increased intracranial pressure on cerebral blood flow and on cerebral venous pO_2, pH, lactate and pyruvate in dogs. Acta physiol. scand. 75, 267-275 (1969).

KJÄLLQUIST, A., K. MESSETER and B.K. SIESJÖ: The in vivo CO_2 buffer capacity of rat brain tissue under carbonic anhydrate inhibition. Acta physiol. scand. 1-9 (1969).

KORNMÜLLER, A.E. und W. NOELL: Über den Einfluß der Kohlensäurespannung auf bioelektrische Hirnrindenphänomene. Pflügers Arch. ges. Physiol. 247, 660-684 (1944).

LENNOX, W.G., F.A. GIBBS and E.L. GIBBS: Effect on the electro-encephalogram of drugs and conditions which influence seizures. Studies in Epilepsy 24, 1240-1241 (1936).

LENNOX, W.G., F.A. GIBBS and E.L. GIBBS: The relationship in man of cerebral activity to blood flow and to blood constituents. Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis. 18, 277 (1938).

LEUSEN, I.: Aspects of the acid-base balance between blood and cerebrospinal fluid. In: Cerebrospinal Fluid and the Regulation of Respiration, ed. by C.McC. BROOKS, F.F. KAO and B.B. LLOYD. Oxford: Blackwell Scientific Publ. 1965, pp. 55-89.

MILLER, F.A., E.B. BROWN jr., J.J. BUCKLEY, F.H. van BERGEN and R.L. VARCO: Respiratory acidosis: Its relationship to cardiac function and other physiologic mechanisms. Surgery 32, 171-183 (1952).

MORRIS, J.K.W.: Slow wave production in the EEG with reference to hyperpnea, carbon dioxide and autonomic balance. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 8, 49-72 (1956).

NAHAS, G.G. and H.M. CACERT: Cardiac depressant effect of CO_2 and its reversal. Amer. J. Physiol. 190, 483-491 (1957).

POLLOCK, G.H.: Central inhibitory effects of carbon dioxide (Felis domesticus). J. Neurophysiol. 12, 315-324 (1949).

POLLOCK, G.H., S.N. STEIN and K. GYARFAS: Central inhibitory effects of carbon dioxide (III. man). Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 70, 291-292 (1949).

RICHARD, J.B. and N. STEIN: Effect of CO_2 exposure and respiratory acidosis on adrenal 17-hydroxycorticoid secretion in anaesthetized dogs. Amer. J. Physiol. 188, 1-6 (1957).

SCHAEFER, K.E.: Physiological effects of CO_2 as related to CO_2 therapy. In: Carbon Dioxide Therapy, ed. by L.J. MEDUNA. Springfield: Thomas 1958, 2nd edition, p. 329.

SCHAEFER, K.E., H. STORR und K. SCHEER: Über langdauernde Einwirkung verschieden hoher CO_2-Konzentrationen auf Meerschweinchen. Pflügers Arch. ges. Physiol. 251, 741-764 (1949).

SCHINDLER, U.: Inaugural Dissertation. Tübingen 1974.

SCHINDLER, U., E. BETZ, H. PFEIFFER and M. STROHM: Cortical metabolites during constant high CO_2 concentrations and their changes during pH variation. Europ. Neurol. 6, 83-87 (1971/72).

SCHLOTE, W., E. BETZ, U. KNEBEL und H. NGUYEN-DUONG: EEG-Veränderungen und Dendritenschwellung bei schwerer respiratorischer Acidose. Pflügers Arch. 316, R 74-75 (1970).

SCHMAHL, F.W., E. BETZ, H. TALKE und H.J. HOHORST: Energiereiche Phosphate und Metabolite des Energiestoffwechsels in der Großhirnrinde der Katze. Biochem. Z. 342, 518-531 (1965).

SEALY, W.C., W.G. YOUNG jr. and J.S. HARRIS: Studies on cardiac arrest. The relationship of hypercapnia to ventricular fibrillation. J. thorac. Surg. 28, 447-462 (1954).

SPECKMANN, E.J.: Discussion-remark. In: Der Hirntod. Stuttgart: Thieme 1969, S. 108.

SPECKMANN, E.J. und H. CASPERS: Verschiebungen des corticalen Bestandspotentials bei Atemstillstand. Pflügers Arch. ges. Physiol. 278, 76 (1963).

STEIN, S.N. and G.H. POLLOCK: Central inhibitory effects of carbon dioxide. II. Macacus rhesus. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 70, 290 (1949).

THOMPSON, A.M. and E.B. BROWN jr.: Tissue carbon dioxide concentration in rats during acute respiratory acidosis. J. appl. Physiol. 15, 49-52 (1960).

TRETHEWIE, E.R. and M.M. HODKINSON: The influence of carbon dioxide and pH on the electrocardiogram of the isolated perfused heart. Quart. J. exp. Physiol. 4, 1-11 (1955).

TSCHIRGI, R.D. and J.L. TAYLOR: Slowly changing bioelectric potentials associated with the blood-brain barrier. Amer. J. Physiol. 195, 7-22 (1958).

WOODBURY, D.J., L.T. ROOLINS, M.D. GARDNER, W.L. HIRSCHI, J.R. HOGAN, M.L. RALLISON, G.S. TANNER and D.A. BRODIE: Effects of carbon dioxide on brain excitability and electrolytes. Amer. J. Physiol. 192, 79-90 (1958).

WYKE, B.D.: Electrographic monitoring of anaesthesia. I. Neuropharmacological aspects. Anaesthesia 12, 157-173 (1957 a).

WYKE, B.D.: Electrographic monitoring of anaesthesia. Clinical and experimental studies of cerebral function during barbiturate narcosis. Anaesthesia 12, 259 (1957 b).

WYKE, B.D.: Brain function and metabolic disorders. London: Butterworth 1963.

YOUNG, W.G. jr., W.C. SEALY and J.S. HARRIS: The role of intracellular and extracellular electrolytes in the cardiac arrhythmias produced by prolonged hypercapnia. Surgery 36, 636-649 (1954).

Lebenslauf

Am 14. Mai 1943 wurde ich, Ulrich Knebel, in Heidelberg als erster Sohn des Arztes und Zahnarztes Dr. Werner Knebel und seiner Ehefrau, der Ärztin Dr. Marie Luise, geb. Storz geboren. Im selben Jahr zogen wir nach Schramberg im Schwarzwald, wo ich von 1949 bis 1953 die Volksschule und dann das Gymnasium besuchte und 1962 die Reifeprüfung ablegte. Es folgte ein Mechanikerpraktikum.

Vom Herbst 1962 bis Frühjahr 1964 studierte ich Physik an der Technischen Hochschule in Karlsruhe, ab SS 1964 Medizin in Tübingen. Im Frühjahr 1965 bestand ich die Naturwissenschaftliche, im Sommer 1967 die Ärztliche Vorprüfung. Am 5. Februar 1971 legte ich das Ärztliche Staatsexamen ab. Am 14. Februar 1972 erhielt ich die Approbation.

Die vorliegende Dissertation entstand am Physiologischen Institut der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. med. E. Betz in der Zeit von Frühjahr 1968 bis Frühjahr 1974.